



Inv. No. C07D

PATENTE DE INVENCION

Case 4-7518/1+2.

403047

=====

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE
ACIDO 7 β -AMINO-CEFEM-4-CARBOXILICO.

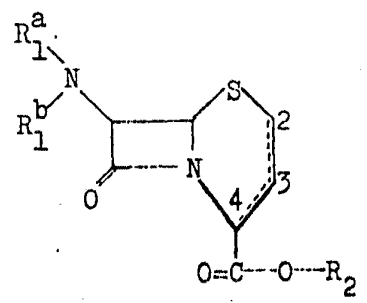
Solicitante: CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

El objeto de la presente invención es un
procedimiento para la obtencion de compuestos de ácido
7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4,2,0]oct-2-en-2-
carboxílico ó compuestos de ácido -3-en-2-carboxílico,
5. especialmente los compuestos de ácido 7 β -amino-cefem-



403047

4-carboxílico de fórmula



(I) ,

5. en la que R_1^a significa hidrógeno ó un grupo amino protector R_1^a y R_1^b significa hidrógeno ó un grupo acilo Ac ó R_1^a y R_1^b juntos forman un grupo amino protector bivalente, y R_2 significa hidrógeno ó un resto R_2^a orgánico que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo protegido, y que en la posición 2,3 ó 3,4 contienen un enlace doble, así como los l-óxidos de aquellos compuestos en
10. los cuales el enlace doble del anillo se encuentra en la posición 3,4, ó las sales de éstos compuestos con grupos formadores de sal.

15. En los compuestos cef-2-em muestran el grupos carboxilo, en caso dado protegido, en la posición 4 preferentemente la configuración α .

20. Un grupo amino protector R_1^a es un grupo sustituible por hidrógeno, en primer lugar un grupo acilo Ac, además, un grupo triarilmtilo, especialmente el grupo tritilo, así como un grupo sililo orgánico, así como un grupo estannilo orgánico. Un grupo Ac representa en primer lugar el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, especialmente el resto acilo de un ácido carboxílico alifático, ciclo-



403047

alifático, cicloalifático-alifático, aromático, aralifático, heterocíclico ó heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido (inclusive el ácido fórmico), así como el resto acilo de un semiderivado del ácido carbónico.

5. Un grupo amino protector bivalente, formado por los restos R_1^a y R_1^b juntos, es especialmente el resto acilo bivalente de un ácido dicarboxílico orgánico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, en primer lugar el resto diacilo de un ácido dicarboxílico alifático ó aromático, además, el resto acilo de un ácido α -aminoacético, preferentemente sustituido en la posición α , por ejemplo, conteniendo un resto aromático ó heterocíclico, donde el grupo amino está enlazado con el átomo de nitrógeno a través de un resto metileno, preferentemente sustituido, por ejemplo, conteniendo dos grupos alquilo inferior, tales como grupos metilo. Los restos R_1^a y R_1^b pueden representar juntos también un resto ilideno orgánico, tal como un resto ilideno alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático ó aralifático, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono.
- 10.
- 15.
- 20.

Un grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-O-R_2^A$ es, en primer lugar, un grupo carboxilo esterizado, pero puede representar también un grupo anhídrido, generalmente mixto.

25. El grupo R_2^A puede representar un resto orgánico, que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterizado, preferentemente fácilmente dissociable; tales restos son, por ejemplo, restos alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos ó ara-



403047

alifáticos, especialmente restos hidrocarburo de ésta clase, en caso dado sustituidos, así como restos heterocíclicos ó heterocíclico-alifáticos.

5. El grupos R_2^A puede significar también un resto sililo orgánico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, así como un resto organometálico, tal como un resto estannilo orgánico correspondiente, especialmente un resto sililo ó estannilo sustituido por 1 a 3 restos hidrocarburo, en caso dado sustituidos, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, tales como restos hidrocarburo alifáticos.

10. Un resto R_2^A formador con la agrupación $-C(=O)-O$ de un grupo anhídrido, preferentemente mixto, es preferentemente el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, tal como alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático ó aralifático, ó de un semiderivado del ácido carbónico, tal como un semiéster carbónico.

15. Las expresiones generales empleadas anteriormente y en la descripción a continuación, tienen, por ejemplo, los siguientes significados:

20. Un resto alifático, inclusive el resto alifático de un ácido carboxílico orgánico correspondiente, así como un resto ilideno correspondiente, es un resto hidrocarburo alifático, monovalente ó bivalente, en caso dado sustituido, especialmente alquilo inferior, así como alqueno inferior ó alquinilo inferior, además alquilideno inferior que, por ejemplo, puede contener hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono, Tales restos pueden

25.

403047



5. estar mono-, di- ó poli-sustituidos, en caso dado, por grupos funcionales, por ejemplo, por grupos hidroxí ó mercapto libres, eterados ó esterizados, tales como alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, alquilendioxí inferior, feniloxi ó fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituidos, alquiltio inferior ó feniltio en caso dado sustituido, ó fenilalquiltio inferior, alcóxicarboniloxi inferior ó alcanoiloxi inferior ó halógeno, además por oxo, nitro, amino, en caso dado sustituido, por ejemplo, dialquilo inferior-amino, alquiheno inferior-amino, oxalquileno inferior-amino ó azaalquileno inferior-amino, además, acilamino, tal como alcanoil inferior-amino, carbamoil-guanidinocarbonilamino, azido, acilo, tal como alcanoil inferior o benzoilo, carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, tal como carboxilo presente en forma salina, carboxilo esterizado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo en caso dado sustituido, tal como N-alquilo inferior- ó N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, además, ureidocarbonilo en caso dado sustituido o guanidinocarbonilo,
10. o ciano, sulfo en caso dado funcionalmente modificado, tal como sulfamoilo o sulfo presente en forma de sal.
- 15.
- 20.

25. El resto alifático bivalente de un ácido carboxílico alifático es, por ejemplo, alquileno inferior o alquenileno inferior que, en caso dado, puede estar mono-, di- o polisustituido, por ejemplo, como un resto alifático arriba indicado.

Un resto cicloalifático o cicloalifático-alifático, inclusive el resto cicloalifático o cicloalifático-ali-



403047

- fático en un ácido carboxílico orgánico correspondiente o un resto alifático cicloalifático o cicloalifático-alifático correspondiente, es un resto hidrocarburo cicloalifático o cicloalifático-alifático, mono- o bivalente, en caso dado
5. sustituido, por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo mono-, bi- o policíclico, además, cicloalquilideno, o bien cicloalquil- o cicloalquenil-alquilo inferior o -alquenilo inferior, además, cicloalquil-alquilideno inferior o cicloalquenil-alquilideno inferior, donde cicloalquilo y cicloalquilideno contienen por ejemplo, hasta 12, tal como 3 - 8, preferentemente 3 - 6 átomos de carbono de anillo, mientras cicloalquenilo muestra por ejemplo, hasta 12, tal como 3 - 8, por ejemplo, 5 - 8, preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono de anillo, así como 1 a 2 enlaces dobles, y la parte
10. alifática de un resto cicloalifático-alifático, por ejemplo, hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono. Los restos cicloalifáticos o cicloalifático-alifáticos de arriba pueden, si se desea, estar mono-, di- o polisustituídos, por ejemplo, por restos hidrocarburo alifáticos, en caso dado
15. sustituidos, tal como por los grupos de alquilo inferior arriba mencionados, en caso dado sustituidos, o entonces, por ejemplo, como los restos hidrocarburo alifáticos arriba mencionados, por grupos funcionales.
- 20.

- El resto aromático, inclusive el resto aromático de un ácido carboxílico correspondiente, es un resto hidrocarburo aromático, en caso dado sustituido, por ejemplo, un resto hidrocarburo aromático mono-, bi- o policíclico, especialmente fenilo, así como bifenililo o naftilo que,
- 25.



403047

en caso dado, puede estar mono-, di- o polisustituido, por ejemplo, como los restos hidrocarburo alifáticos y cicloalifáticos arriba mencionados.

5. El resto aromático divalente de un ácido carboxílico aromático es, en primer lugar, 1,2-arileno, especialmente 1,2-fenileno, que, en caso dado, puede estar mono-, di- o polisustituido, por ejemplo, como los restos hidrocarburo alifáticos y cicloalifáticos arriba mencionados.

10. El resto aralifático, inclusive el resto aralifático de un ácido carboxílico correspondiente, además, un resto hidrénico aralifático, es, por ejemplo, un resto hidrocarburo aralifático, en caso dado sustituido, tal como un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, que muestra, por ejemplo, hasta tres restos hidrocarburo aromáticos, mono-, bi- o policíclicos, en caso dado sustituidos y representa, en primer lugar, fenil-alquilo inferior ó fenil-alquenilo inferior, así como fenil-alquilo inferior, además, fenilalquilideno inferior, conteniendo tales restos, por ejemplo, 1 - 3 grupos fenilo y pudiendo en caso dado, estar mono-, di- o polisustituidos, por ejemplo, como los restos alifáticos y cicloalifáticos arriba mencionados, en la parte aromática y/o alifática.
- 15.
- 20.

25. Grupos heterocíclicos, incluyendo aquellos en los restos heterocíclico-alifáticos, incluyendo los grupos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos en los ácidos carboxílicos correspondientes, son especialmente los restos monocíclicos, así como bi- o policíclicos, aza-, tia-, oxa-, triaza-, tiadiaz-, oxaza-, diaza-, triaza- o tetraaza-cíclicos.



403047

cos, de caracter aromático, además, los correspondientes restos parcial o totalmente saturados, pudiendo estos restos heterocíclicos estar, en caso dado, mono-, bi- o polisustituidos, por ejemplo, como los restos cicloalifáticos arriba mencionados. La parte alifática en los restos heterocíclico-alifáticos tiene, por ejemplo, el significado indicado para los correspondientes restos cicloalifático-alifáticos o aralifáticos.

10. El resto acilo de un semiderivado del ácido carbónico es, preferentemente, el resto acilo de un semiéster correspondiente, donde el resto orgánico del grupo éster representa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico-alifático, en primer lugar el resto acilo
15. de un semiéster de alquilo inferior del ácido carbónico, en caso dado sustituido, por ejemplo, en la posición α ó β , así como un semiéster de alquenilo inferior, cicloalquilo, fenilo o fenil-alquilo inferior del ácido carbónico, en caso dado sustituido en el resto orgánico. Restos acilo
20. de un semiéster del ácido carbónico son, además, los restos correspondientes de semiésteres de alquilo inferior del ácido carbónico, en donde la parte alquilo inferior contiene un grupo heterocíclico, por ejemplo, uno de los grupos heterocíclicos arriba mencionados de caracter aromático, pudiendo tanto el resto de alquilo inferior como también el grupo heterocíclico estar en caso dado sustituidos,
25. El resto acilo de un semiderivado del ácido carbónico puede ser también un grupo carbamoilo, en caso dado N-sustituido, tal como un grupo N-alquilo inferior-carbamoilo, en caso



403047

dado halogenado.

5. Alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec, butilo o terc, butilo, así como n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo ó n-heptilo, mientras alqueno inferior es, por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 2- ó 3-metileno ó 3-butenilo, alqueno inferior es, por ejemplo, propargilo o 2-butenilo, y alquilideno inferior, por ejemplo, isopropilideno o isobutilideno.
10. Alqueno inferior es, por ejemplo, 1,2-etileno, 1,2- ó 1,3-propileno o 1,4-butileno, mientras alqueno inferior es, por ejemplo, 1,2-etileno o 2-buten-1,4-ileno.
15. Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ó cicloheptilo, así como adamantilo, cicloalqueno, por ejemplo, ciclopropenilo, 1-, 2- o 3-ciclopentenilo, 1-, 2- o 3-ciclohexenilo, 3-cicloheptenilo o 1,4-ciclohexadienilo, y cicloalquilideno, por ejemplo, ciclopentilideno o ciclohexilideno.
20. Cicloalquil-alquilo inferior o -alqueno inferior es, por ejemplo, ciclopropil-, ciclopentil-, ciclohexil- o cicloheptil-metilo, -1,1- ó -1,2-etilo, -1,1- ó -1,2- ó -1,3-propilo, -vinilo ó -alilo, mientras cicloalqueno inferior ó -alqueno inferior es, por ejemplo, 1-, 2- ó 3-ciclopentenil-, 1-, 2- ó 3-ciclohexenil- ó 1-, 2- ó 3-cicloheptenil-metilo, -1,1- ó -1,2-etilo, -1,1-, -1,2- ó -1,3-propilo, -vinilo ó -alilo. Cicloalquil-alquilideno inferior es, por ejemplo, ciclohexilmetileno, y cicloalqueno inferior alquilideno inferior, por ejemplo, 3-ciclohexenilmeti-



403047

leno.

Naftilo es 1- ó 2-naftilo, mientras bifeninilo representa, por ejemplo, 4-bifeninilo.

5. Fenil-alquilo inferior o fenil-alquenilo inferior es, por ejemplo, bencilo, 1- ó 2-feniletilo, 1-, 2- ó 3-fenilpropilo, difenilmetilo, tritilo, 1- ó 2-naftilmetilo, estirilo o cinamilo, fenilalquilideno inferior, por ejemplo, bencilideno.

10. Restos heterocíclicos son, en primer lugar, los restos heterocíclicos de caracter aromático, en caso dado sustituidos, por ejemplo, los correspondientes restos monocíclicos, monoaza-, monotia- o monooxacíclicos, tales como pirrilo, por ejemplo, 2-pirrilo ó 3-pirrilo, piridilo, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilo, además, piridino, tienilo, por ejemplo, 2- ó 3-tienilo, o furilo, por ejemplo, 2-furilo,

15. los restos monoaza-, monooxa- o monotiacíclicos bicíclicos, tales como indolilo, por ejemplo, 2- ó 3-indolilo, quinolinilo, por ejemplo, 2- ó 4-quinolinilo, isoquinolinilo, por ejemplo, 1-isoquinolinilo, benzofuranilo, por ejemplo, 2- ó 3-benzofuranilo, o benzotienilo, por ejemplo, 2- ó 3-benzotienilo, los restos diaza-, triaza-, tetraza-, tiaza-, diadiaz- ó oxazacíclicos monocíclicos, tales como imidazolilo, por ejemplo, 2-imidazolilo, pirimidinilo, por ejemplo, 2- ó 4-pirimidinilo, triazolilo, por ejemplo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazolilo, por ejemplo, 1- ó 5-tetrazolilo,

20. oxazolilo, por ejemplo, 2-oxazolilo, isoxazolilo, por ejemplo, 3-isoxazolilo, tiazolilo, por ejemplo, 2-tiazolilo, isotiazolilo, por ejemplo, 3-isotiazolilo ó 1,2,4- ó

25.



403047

- 1,3,4-tiadiazolilo, por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo ó 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, o los restos diaza-, tiaz- u oxazacíclicos bicíclicos, tales como benzimidazolilo, por ejemplo, 2-benzimidazolilo, benzoxazolilo, por ejemplo, 2-benzoxazolilo, o benzotiazolilo, por ejemplo, 2-benzotiazolilo.
5. Correspondientes restos parcial o totalmente saturados son, por ejemplo, tetrahidrotienilo, tal como 2-tetrahidrotienilo, tetrahydrofurilo, tal como 2-tetrahydrofurilo, o piperidilo, por ejemplo, 2- ó 4-piperidilo. Restos heterocíclico-alifáticos son alquilo inferior o alquenilo inferior conteniendo grupos heterocíclicos, especialmente los arriba mencionados. Los restos heterocíclicos arriba mencionados pueden estar sustituidos, por ejemplo, por restos hidrocarburo alifáticos, en caso dado sustituidos, especialmente alquilo inferior, tal como metilo, ó, por ejemplo, como los restos hidrocarburo alifáticos, por grupos funcionales.
- 10.
- 15.

- Alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec.butiloxi, terc.butiloxi, n-pentiloxi ó terc.pentiloxi. Estos grupos pueden estar sustituidos, por ejemplo, como en halógeno-alcoxi inferior, especialmente 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloro-, 2-bromo- ó 2-yodoetoxi. Alquinoxiloxi inferior es, por ejemplo, viniloxi o aliloxi, alquilendioxo inferior, por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo o isopropilidendioxo, cicloalcoxi, por ejemplo, ciclo-pentiloxi, ciclohexiloxi o adamantiloxi, fenil-alcoxi inferior, por ejemplo, benciloxi ó 1- ó 2-feniletoxi, o heterocícliciloxi o heterocíclicilalcoxi inferior, por ejemplo,
- 20.
- 25.



piridilalcoxi inferior, tal como 2-piridilmetoxi, furil-alcoxi inferior, tal como furfuriloxi, o tienil-alcoxi inferior, tal como 2-teniloxi.

5. Alquiltio inferior es, por ejemplo, metiltio, etiltio o n-butiltio, alqueniltio inferior, por ejemplo, aliltio, y fenil-alquiltio inferior, por ejemplo, benciltio, mientras grupos mercapto esterados por restos heterociclílicos o restos heterociclílicofáticos son, especialmente, imidazoliltio, por ejemplo, 2-imidazoliltio, tiazoliltio, por ejemplo, 2-tiazoliltio, 1,2,4- ó 1,3,4-tiadiazoliltio, por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-iltio ó 1,3,4-tiadiazol-2-iltio, o tetrazoliltio, por ejemplo, 1-metil-5-tetrazoliltio.

10. Grupos hidroxil esterados son, en primer lugar, halógeno, por ejemplo, fluor, cloro, bromo ó yodo; así como alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi o propioniloxi.

15. Alcoxi inferior-carbonilo es, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, terc.butiloxicarbonilo o terc.pentiloxicarbonilo.

20. N-alquilo inferior- ó N,N-dialquilo inferior-carbamoilo es, por ejemplo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo ó N,N-diethylcarbamoilo, mientras N-alquilo inferior-sulfamoilo es, por ejemplo, N-metilsulfamoilo o N,N-dimetilsulfamoilo.

25. Un carboxilo presente en forma de sal de metal alcalino, o sulfato, es, por ejemplo, un carboxilo o sulfato presente en forma de sal sódica o potásica.

Alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino es, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino o die-



403047

5. tilamino, alquileo inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino o piperidino, oxaalquileo inferior-amino, por ejemplo, morfolino, y azaalquileo inferior-amino, por ejemplo, piperazino o 4-metilpiperazino. Acilamino significa especialmente carbamoilamino, alquilo inferior-carbamoilamino, tal como metilcarbamoilamino, ureidocarbonilamino, guanidino-carbonilamino, alcancillo inferior-amino, tal como acetilamino p propionilamino, además, ftalimido o sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal, tal como sal de metal alcalino, por ejemplo, sal sódica, o sal amónica.

10. Alcancillo inferior es, por ejemplo, acetilo o propionilo.

15. Alqueniloxi inferior-carbonilo es, por ejemplo, viniloxicarbonilo, mientras cicloalcoxycarbonilo y fenilalcoxi inferior-carbonilo representan, por ejemplo, adaman-tiloxicarbonilo, benziloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo o α -4-bifenilil- α -metil-steroxicarbonilo. Alcoxi inferior-carbonilo, donde alquilo inferior contiene por ejemplo, un grupo monocíclico, monoaza-, monooxa- ó monotiáclico es, por ejemplo, furilalcoxi inferior-carbonilo, tal como fur-furiloxicarbonilo, o tienilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, 2-teniloxicarbonilo.

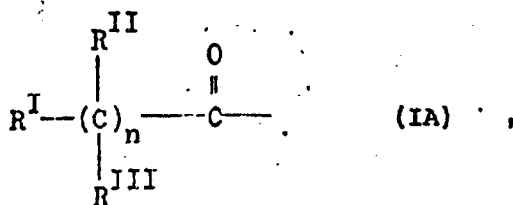
20. Un grupo acilo Ac representa especialmente un resto acílico de un ácido carboxílico orgánico contenido en un derivado N-acílico del ácido 6-aminopenicilánico o compuestos de ácido 7-amino-cefaloesporáico, de eficacia farmacológica, de origen natural u obtenible por vía bio-, semi- o totalmente sintética, o de un semiderivado del áci-



403047

do carbónico, o un resto acílico fácilmente disociable, especialmente de un semiderivado del ácido carbónico.

5. Un resto acilo Ac contenido en un derivado N-acílico del ácido 6-amino-penicilánico o ácido 7-amino-cefalosporáico, de eficacia farmacológica, es, en primer lugar, un grupo de fórmula



10. en la que n representa 0 y R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo cicloalifático o aromático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico, en caso dado sustituido, preferentemente de carácter aromático, un grupo hidroxí o mercapto funcionalmente modificado, preferentemente eterado, o un grupo amino, en caso dado sustituido, o en la que n represente 1, R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, donde el resto heterocíclico tiene preferentemente carácter aromático y/o muestra un átomo de nitrógeno cuaternario, un grupo hidroxí o mercapto, en caso dado funcionalmente modificado, preferentemente eterado o esterizado, un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, un grupo acilo, un grupo amino, en caso dado sustituido, o un grupo azido, y cada uno de los restos R^{II} y
- 15.
- 20.

403047

- 15 -



- R^{III} significa hidrógeno, o donde n representa 1, R^I significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, donde el resto heterocíclico tiene preferentemente caracter aromático, R^{II} significa un grupo hidroxí o mercapto, en caso dado funcionalmente modificado, preferentemente eterado, un grupo amino, en caso dado sustituido, un grupo carboxilo o grupo sulfo, en caso dado funcionalmente modificado, un grupo azido o un átomo de halógeno, y R^{III} significa hidrógeno, o donde n representa 1, cada uno de los restos R^I y R^{II} significa un grupo hidroxí funcionalmente modificado, preferentemente eterado o esterizado, o un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, y R^{III} significa hidrógeno, o donde n represente 1, R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, y R^{II} y R^{III} juntos representan un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aralifático, en caso dado sustituido, enlazado mediante un enlace doble con el átomo de carbono, o donde n represente 1 y R^I significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, preferentemente de caracter aromático, R^{II} significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, y R^{III} sig-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



403047

nifica hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido.

5. En los grupos acíclicos arriba mencionados de fórmula IA representan, por ejemplo $n = 0$ y R^I hidrógeno o un grupo cicloalquilo con 5-7 átomos de carbono de anillo, en caso dado sustituido, preferentemente en la posición 1 por amino o un grupo sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal, por ejemplo en forma de sal de metal alcalino,
10. un grupo fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, en caso dado sustituido, preferentemente por hidróxi, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, y/o halógeno, por ejemplo cloro, un grupo heterocíclico, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y/o fenilo, que
15. a su vez, pueden llevar sustituyentes, tales como halógeno, por ejemplo cloro, tal como un grupo 4-isoxazolilo, o un grupo amino N-sustituido conteniendo un resto alquilo inferior, en caso dado sustituido por halógeno, por ejemplo, cloro, o $n = 1$, R^I un grupo alquilo inferior, en caso dado
20. conteniendo feniloxi, amino y/o carboxi, preferentemente sustituido por halógeno, tal como cloro, conteniendo hidróxi y/o halógeno, tal como cloro, además, un grupo alqueno inferior, un grupo fenilo en caso dado sustituido, conteniendo hidróxi, halógeno, por ejemplo, cloro y/o feniloxi
25. en caso dado sustituido, un grupo piridilo, piridino, tienilo, 1-imidazolilo o 1-tetrazolilo, en caso dado sustituido por amino o aminometilo, un grupo alcoxi inferior, en caso dado sustituido, un grupo feniloxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, por hidroxí y/o halógeno, tal como



403047

- cloro, un grupo alquiltio inferior ó alqueniltio inferior, un grupo feniltio, 2-imidazoliltio, 1,2,4-tiazol-3-iltio, 1,3,4-triazol-2-iltio, 1,2,4-tiadiazol-3-iltio, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior tal como metilo, tal como 5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-iltio, 5. 1,3,4-tiadiazol-2-iltio, tal como 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio ó 5-tetrazoliltio, tal como 1-metil-5-tetrazoliltio, un átomo de halógeno, especialmente de cloro ó de bromo, un grupo carboxi, en caso dado funcionalmente modificado, 10. tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxi-carbonilo ó etoxicarbonilo, ciano ó carbamoilo, en caso dado N-sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó fenilo, un grupo alcanilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, el grupo acetilo ó propionilo, ó el grupo benzoilo ó un grupo azido y R^{II} y R^{III} 15. significa hidrógeno ó $n = 1$, R^I un grupo fenilo ó tienilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por hidroxii y/ó halógeno, por ejemplo, cloro, además un grupo 1,4-ciclohexadienilo, R^{II} un grupo amino, en caso dado sustituido, 20. tal como alcoxi inferior-carbonilamino ó 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, terc.-butiloxi-carbonilamino ó 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, ó carbamoilamino en caso dado sustituido, tal como guanidino-carbonilamino ó un grupo sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal 25. alcalino, un grupo azido, un grupo carboxilo, presente en caso dado en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino ó en forma esterificada, por ejemplo, como grupo alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, grupo



403047

- metoxi-carbonilo ó etoxi-carbonilo, un grupo ciano, un grupo sulfo, hidroxilo, en caso dado funcionalmente modificado, tal como alcoxi inferior-carboniloxi ó 2-halógeno-alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, terc.-butiloxi-carboniloxi ó 2,2,2-triclorocarboniloxi, un grupo alcoxi inferior ó feniloxi, en caso dado sustituido, ó un átomo de halógeno, por ejemplo, de cloro o bromo, y R^{III} hidrógeno, o $n = 1$, R^I y R^{II} , en cada caso, halógeno, por ejemplo, bromo, o alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, y R^{III} hidrógeno, ó $n = 1$ y cada uno de los grupos R^I , R^{II} y R^{III} alquilo inferior, por ejemplo, metilo.
- 5.
- 10.

- Tales restos acilo Ac son, por ejemplo, formilo, ciclopentilcarbonilo, α -aminociclopentilcarbonilo ó α -amino-ciclohexilcarbonilo (con grupo amino en caso dado sustituido, por ejemplo. grupo sulfoamino en caso dado presente en forma de sal, o un resto acilo disociable, preferentemente en forma fácil, por ejemplo, al tratar con un agente ácido, tal como ácido trifluoracético, o con un agente de reducción químico, tal como cinc en presencia de ácido acético, o un resto transformable en éste, preferentemente un resto acilo adecuado de un semiéster de ácido carbónico, tal como 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo, 2-bromoetoxycarbonilo, 2-yodoetoxycarbonilo, terc.butiloxycarbonilo, fenaciloxycarbonilo, o de un semiamida de ácido carbónico, tal como carbamoilo o N-metilcarbamoilo, así como por un grupo amino sustituido por un resto tritilo), 2,6-dimetoxibenzoilo, tetrahidronaftoilo, 2-metoxi-naftoilo, 2-etoxi-naftoilo, benciloxycarbonilo, hexahidrobenciloxycarbonilo,
- 15.
- 20.
- 25.



403047

- 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilcarbonilo, 3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilcarbonilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolilcarbonilo, 2-cloroetilaminocarbonilo, acetilo, propionilo, butirilo, hexanoilo, octanoilo, acrililo, crotonoilo, 3-butenilo, 2-pentenoilo, metoxiacetilo, metiltioacetilo, butiltioacetilo, aliltioacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, dibromoacetilo, 3-cloropropionilo, 3-bromopropionilo, aminoacetilo o 5-amino-5-carboxil-valerilo (con grupo amino, en caso dado sustituido, por ejemplo, como indicado y/o grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, presente en forma de sal, tal como sal sódica, o en forma de éster, tal como de alquilo inferior, por ejemplo, de metilo o etilo), azidoacetilo, carboxiacetilo, metoxicarbonilacetilo, etoxicarbonilacetilo, bismetoxicarbonilacetilo, N-fenilcarbamoilacetilo, cianacetilo, α -cianpropionilo, 2-cian-3,3-dimetilacrililo, fenilacetilo, α -bromofenilacetilo, α -azido-fenilacetilo, 3-clorofenilacetilo, 4-aminometilfenil-acetilo (con grupo amino, en caso dado sustituido, por ejemplo, como indicado), fenilacilcarbonilo, feniloxiacetilo, 4-trifluormetil-feniloxiacetilo, benciloxiacetilo, feniltioacetilo, bromofeniltioacetilo, 2-feniloxipropionilo, α -feniloxifenilacetilo, α -metoxi-fenilacetilo, α -etoxi-fenilacetilo, α -metoxi-3,4-dicloro-fenilacetilo, α -ciano-fenilacetilo, especialmente fenilglicilo, 4-hidroxifenilglicilo, 3-cloro-4-hidroxifenilglicilo ó 3,5-dicloro-4-hidroxi-fenilglicilo (pudiendo en estos restos el grupo amino estar sustituido, en caso dado, por ejemplo, como arriba indicado), además, benciltio-



403047

- acetilo, benciltiopropionilo, α -carboxifenilacetilo (con grupo carboxi en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, como arriba indicado), 3-fenilpropionilo, 3-(3-cianfenil)-propionilo, 4-(3-metoxifenil)-butirilo, 2-piridilacetilo, 4-amino-piridino-acetilo (en caso dado con grupo amino sustituido, por ejemplo, como arriba indicado)
5. 2-tienilacetilo, 2-tetrahidrotienil-acetilo, α -carboxi-2-tienilacetilo ó α -carboxi-3-tienil-acetilo (en caso dado con grupo carboxilo funcionalmente modificado, por ejemplo, como arriba indicado)
10. α -ciano-2-tienilacetilo, α -amino-2-tienilacetilo o α -amino-3-tienilacetilo (en caso dado con grupo amino sustituido, por ejemplo, como arriba indicado), α -sulfo-fenilacetilo (en caso dado con grupo sulfo funcionalmente modificado, por ejemplo, como un grupo carboxilo), 3-tienilacetilo, 2-furilacetilo, 1-imidazolil-acetilo, 1-tetrazolilacetilo, 3-metil-2-imidazolil-tioacetilo, 1,2,4-triazol-3-iltioacetilo, 1,3,4-triazol-2-iltioacetilo, 5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-iltioacetilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltioacetilo o 1-metil-5-tetrazoliltioacetilo.
15. 20.

25. Un resto acilo Ac, fácilmente dissociable, especialmente de un semiéster de ácido carbónico, es, en primer lugar, un resto acilo de un semiéster de ácido carbónico dissociable por reducción, por ejemplo, al tratar con un agente de reducción químico, o mediante tratamiento con ácido, por ejemplo, con ácido trifluoracético, tal como un resto alcoxi inferior-carbonilo, preferentemente en la posición α varias veces ramificado o sustituido por restos de acilcarbonilo, especialmente restos benzoilo, o en la po-

403047



- sición β sustituido por átomos de halógeno, por ejemplo, terc.butiloxycarbonilo, terc.pentiloxycarbonilo, fenaciloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo ó 2-yodoetoxycarbonilo o un resto transformable en este último, tal como
5. 2-cloro- ó 2-bromoetoxycarbonilo, además, cicloalcoxycarbonilo, preferentemente policíclico, por ejemplo, adamantiloxycarbonilo, fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido, en primer lugar α -fenilalcoxi inferior-carbonilo, donde la posición α está preferentemente varias veces sustituida, por ejemplo, difenilmetoxycarbonilo ó
10. α -4-bifenilil- α -metil-etiloxycarbonilo, o furilalcoxi inferior-carbonilo, en primer lugar, α -furilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, furfuriloxycarbonilo.

15. Un grupo acilo bivalente formado por los dos restos R_1^A y R_1^B es, por ejemplo, el resto acilo de un ácido alcano inferior- ó alqueno inferior-dicarboxílico, tal como succinilo ó de un ácido o-arilodicarboxílico, tal como ftaloilo.

20. Otro resto bivalente formado por los grupos R_1^A y R_1^B es, por ejemplo, un resto 1-oxo-3-aza-1,4-butileno, sustituido especialmente en la posición 2, conteniendo, por ejemplo, fenilo ó tienilo en caso dado sustituido, y mono ó di-sustituido en la posición 4, en caso dado por alquilo inferior, tal como metilo, por ejemplo, 4,4-dimetil-2-fenil-1-oxo-3-aza-1,4-butileno.
- 25.

Un resto orgánico R_2^A , que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterizado, preferentemente fácilmente dissociable, significa por ejemplo, un resto 2-halógeno-alquilo inferior R_2^A , donde halógeno



403047

- tiene un peso atómico superior a 19. Un resto de éstos forma junto con la agrupación $-C(=O)-O$ un grupo carboxilo esterizado, fácilmente dissociable al tratar con agentes de reducción químicos bajo condiciones neutras ó débilmente ácidas, por ejemplo, con cinc en presencia de ácido acético acuoso, ó un grupo carboxilo esterizado fácilmente transformable en éste y es, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo ó 2-yodoetilo, además 2-cloroetilo ó 2-bromoetilo, que se pueden transformar fácilmente en éste último.
5. Otro grupo R_2^A , que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ representa un grupo carboxilo esterizado fácilmente dissociable al tratar con agentes de reducción químicos bajo condiciones neutras ó débilmente ácidas, por ejemplo, al tratar con cinc en presencia de ácido acuoso, además al tratar con un reactivo nucleófilo adecuado, por ejemplo, tiofenolato de sodio, es un grupo arilcarbonilmetilo R_2^b , donde arilo significa especialmente un grupo fenilo, en caso dado sustituido, y preferentemente fenacilo.
10. El grupo R_2^A puede representar también el resto R_2^c que significa un grupo arilmetilo, donde arilo representa especialmente un resto hidrocarburo monocíclico, preferentemente aromático, sustituido. Un resto de estos forma junto con la agrupación $-C(=O)-O$ un grupo carboxilo esterizado, fácilmente dissociable al irradiar, preferentemente con luz ultravioleta, bajo condiciones neutras o ácidas. Un resto arilo de estos contiene como sustituyentes, especialmente alcoxi inferior, por ejemplo metoxi (que en el resto fenilo preferente se encuentra en primer lugar en la posición 3, 4 y/o 5), y/o, ante todo, nitro (en el resto fenilo pre-
15. 20. 25.

403047



ferente, preferentemente en la posición 2). Tales restos R_2^c son, en primer lugar, 3- ó 4-metoxibencilo, 3,5-dimetoxi-bencilo, 2-nitrobencilo ó 4,5-dimetoxi-2-nitro-bencilo.

Un grupo R_2^A puede representar también el resto

5. R_2^d que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterizado, fácilmente dissociable bajo condiciones ácidas, por ejemplo, al tratar con ácido trifluoracético o ácido fórmico. Un resto R_2^d de estos es, en primer lugar, un grupo metilo que esta polisustituido por restos hidrocarburo, en caso dado sustituidos, o esta monosustituido
10. por un grupo heterocíclico de caracter aromático, que lleva sustituyentes cededores de electrones, grupos acilo carbocíclicos o átomos de oxígeno o azufre como miembros de anillo, o entonces en un resto hidrocarburo policicloalifático un miembro de anillo o en un resto oxa- o tiacicloalifático el miembro de anillo representados de la posición α con relación al átomo de oxígeno o azufre.
- 15.

- Grupos metilo polisustituidos R_2^d preferentes son, por ejemplo, terc.butilo, terc.pentilo, benzhidrilo, 4,4'-dimetoxi-benzhidrilo ó 2-(4-bifenilil)-2-propilo, mientras
20. un grupo metilo R_2^d que contiene el grupo anilo arriba mencionado o el grupo heterocíclico es, por ejemplo, 4-metoxibencilo ó 3,4-dimetoxi-bencilo o bien 2-furilo. Un resto hidrocarburo policicloalifático, en el cual el grupo metilo
25. R_2^d represente un miembro de anillo, preferentemente tres veces ramificado, es, por ejemplo, adamantilo, tal como 1-adamantilo y un resto R_2^d oxa- o tiacicloalifático arriba mencionado es 2-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidropropiranilo



403047

ó 2,3-dihidro-2-piranilo o correspondientes análogos de azufre.

5. El resto R_2^A puede representar también un resto R_2^e que, junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterizado, disociable hidrolíticamente, por ejemplo, bajo condiciones debilmente básicas o ácidas. Un resto R_2^e de estos es, preferentemente un resto formador con la agrupación $-C(=O)-O$ de un éster activado, tal como nitrofenilo, por ejemplo, 4-nitrofenilo ó 2,4-dinitrofenilo, nitrofenilalquilo inferior, por ejemplo, 4-nitrobencilo, polihalogenofenilo, por ejemplo, 2,4,6-triclorofenilo ó 2,3,4,5,6-pentaclorofenilo, además, cianmetilo, así como acilaminometilo, por ejemplo, ftaliminometilo o succiniliminometilo.
- 10.

15. El grupo R_2^A puede representar también un resto R_2^f que forma junto con la agrupación carboxilo $-C(=O)-O$ un grupo carboxilo esterizado, disociable bajo condiciones hidrogenolíticas, y es, por ejemplo, un resto α -arilalquilo inferior, en caso dado sustituido, tal como bencilo, 4-metoxi-bencilo, 4-nitrobencilo, benzhidrilo o 4,4-dimetoxibenzhidrilo.
- 20.

25. El grupo R_2^A puede ser también un resto R_2^g que forma junto con la agrupación carboxilo $-C(=O)-O$ un grupo carboxilo esterizado disociable bajo condiciones fisiológicas, en primer lugar, alcanciloximetilo inferior, por ejemplo, acetiloximetilo.

Un resto silílico o estannílico R_2^A contiene preferentemente restos hidrocarburo alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, tales como grupos alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo o fe-



403047

nilalquilo inferior, y representa, en primer lugar, trialqui-
lo inferior-sililo, por ejemplo, trimetilsililo, o trialqui-
lo inferior-estannilo, por ejemplo, tri-n-butilestannilo.

5. Un resto acilo que forma junto con la agrupación
-O(=O)-O un grupo anhídrido mixto, hidrolíticamente disocia-
ble, es, por ejemplo, el resto acilo de uno de los ácidos
carboxílicos arriba mencionados o de los semiderivados del
ácido carbónico, tales como alcanoil inferior, por ejemplo,
acetilo, o alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, etoxicar-
bonilo.

10. Las sales son especialmente aquellas de los com-
puestos de fórmula I, en la que R₂ significa hidrógeno y,
en primer lugar, las sales metálicas y amónicas, tales
como las sales de metal alcalino y alcalino-térreo, por ejem-
plo, las sales sódicas, potásicas, magnésicas o cálcicas,
15. así como las sales amónicas con amoniaco o aminas orgánicas
adecuadas, entrnado en consideración, en primer lugar para
la formación de sales las mono-, di- o poliaminas alifáti-
cas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y aralifá-
20. ticas primarias, secundarias o terciarias, así como las ba-
ses heterocíclicas, tales como las alquilo inferior-aminas,
por ejemplo, trietilamina, hidroxialquilo inferior-aminas,
por ejemplo, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-ami-
na ó tri-(2-hidroxi-etil)-amina, los ésteres alifáticos bá-
25. sicos de ácidos carboxílicos, por ejemplo, 4-aminobenzoato
de 2-dietilaminoetilo, las aminas alquilen inferior-ami-
nas, por ejemplo, 1-etil-piperidina, las cicloalquilaminas,
por ejemplo, biciclohexilamina, o las bencilaminas, por



403047

ejemplo, N,N'-dibencil-etilendiamina, además, las bases del tipo piridina, por ejemplo, piridina, colidina ó quinolina.

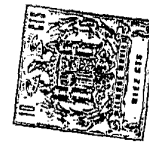
Los compuestos de fórmula I, donde, por ejemplo, R_1^a y R_1^b significan hidrógeno ó que en uno de los restos R_1^a y R_1^b

5. llevan un grupo básico, pueden formar asimismo sales de adición de ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico, ó con ácidos carboxílicos ó sulfónicos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido trifluoracético. Los compuestos de
10. fórmula I, donde R_2 significa hidrógeno y en los cuales R_1^a y R_1^b significan hidrógeno, ó que en uno de los restos R_1^a y R_1^b contienen un grupo básico, se pueden presentar también en forma de una sal interna, es decir, en forma zwitteriónica.

15. Los compuestos de fórmula I muestran valiosas propiedades farmacológicas y pueden emplearse como productos intermedios para la obtención de tales. Los compuestos de fórmula I, donde R_1^a significa un resto acilo Ac presente en un derivado N-acílico farmacológicamente activo de

20. los compuestos de ácido 6-amino-penam-3-carboxílico ó 7-amino-cef-3-em-4-carboxílicos y R_1^b significa hidrógeno, y R_2 significa hidrógeno ó un resto R_2^A orgánico fácilmente dissociable, bajo condiciones fisiológicas, y en los cuales el enlace doble se encuentra en la posición 3,4 del anillo

25. cefémico, tienen eficacia contra los microorganismos, tales como las bacterias gram-positivas, por ejemplo, Staphylococcus aureus (por ejemplo en los ratones en dosis de unos 0,001 hasta unos 0,02 g/kg p.o.) y bacterias gram-negativas, por ejemplo, Escherichia coli (por ejemplo, en los ratones



403047

5. en dosis de unos 0,001 hasta unos 0,05 g/kg p.o.), además Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris ó Salmonella typhosa, especialmente también contra las bacterias resistentes a la penicilina. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto, por ejemplo, en forma de preparados de eficacia antibiótica.

10. Los compuestos de fórmula I, donde el enlace doble del anillo cefémico se encuentra en la posición 2,3 y R_1^a , R_1^b y R_2 tienen los significados indicados en relación con la fórmula I ó donde el enlace doble del anillo cefémico se encuentra en la posición 3,4 y los restos R_1^a y R_1^b significan hidrógeno ó R_1^a significa un grupo amino protector diferente al resto acilo arriba mencionado, y R_1^b significa hidrógeno, ó R_1^a y R_1^b junto con un grupo amino protector bivalente y R_2 significa hidrógeno, ó R_1^a y R_1^b tienen el significado arriba indicado y R_2 significa un resto R_2^A orgánico que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterificado, fácilmente dissociable, son valiosos productos intermedios que en forma sencilla, como más abajo descrito, se pueden transformar en los compuestos de eficacia farmacológica arriba mencionados.
- 15.
- 20.

25. Especialmente valiosos son los compuestos de cef-3-em de fórmula I, donde R_1^a significa hidrógeno ó un resto acilo contenido en un derivado N-acílico altamente activo de un compuesto de ácido 6-amino-penicilánico ó 7-amino-cefaloesporánico de origen natural ó obtenible por vía bio-, semi- ó totalmente sintética, especialmente farmacológicamente activo, ó un resto acilo de un semi-



403047

- derivado de ácido carbónico, especialmente de un semiéster de ácido carbónico, R_1^b significa hidrógeno y R_2 significa hidrógeno ó un resto R_2^A orgánico, que junto con la agrupación $-C(=O)-O$, al tratar con agua, con un medio ácido, con un agente de reducción químico bajo condiciones neutras ó debilmente ácidas, hidrolítica ó hidrogenolíticamente, ó entonces un grupo carboxilo esterificado, fácilmente dissociable bajo condiciones fisiológicas, ó un grupo carboxilo esterificado transformable en éste y, por ejemplo,
5. trimetilsililo, terc.-butilo, difenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, fenacilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo, 4,4'-dimetoxi-difenilmetilo, 4-nitrobencilo ó acetonoilo, así como los correspondientes compuestos de cef-2-em, además las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal.
- 10.
- 15.

- En primer lugar significa en un compuesto cef-3-em, así como en un compuesto cef-2-em de fórmula I, R_1^a hidrógeno ó un resto acilo contenido en derivados N-acílicos de compuestos de ácido 6-amino-penam-3-carboxílico ó ácido 7-amino-cef-3-em-4-carboxílico obtenidos fermentativamente (es decir, de origen natural) ó biosintéticamente tal como un resto fenilacetilo ó fenoxiacetilo, en caso dado sustituido, además, un resto alcanilo inferior o alquenoilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, 4-hidroxifenilacetilo, hexanoilo, octanoilo, 3-hexenoilo, 5-amino-5-carboxi-valerilo, n-butiltioacetilo ó aliltioacetilo, y especialmente fenilacetilo ó feniloxiacetilo, un resto acilo presente en un derivado N-acílico de alta eficacia de un compuesto de ácido 6-amino-penam-3-carboxílico ó ácido 7-
- 20.
- 25.

403047



- amino-cef-3-em-4-carboxílico, tal como formilo, 2-cloro-etilcarbamoilo, cianacetilo ó 2-tienilacetilo, especialmente fenilglicilo, donde fenilo representa fenilo en caso dado sustituido por hidróxi y/o halógeno, por ejemplo, cloro,
5. por ejemplo, fenilo, o 3- ó 4-hidroxi-, 3-cloro-4-hidroxi- ó 3,5-dicloro-4-hidroxi-fenilo, y donde el grupo amino está, en caso dado, sustituido y representa, por ejemplo, un grupo sulfonamino presente en forma de sal, o un grupo amino, que como sustituyente lleva un grupo tritilo hidrolíticamente dissociable o un grupo carbamoilo, en caso dado
10. sustituido, tal como un grupo ureidocarbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, ureidocarbonilo ó N³-triclorometilureidocarbonilo, o un grupo guanidinocarbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, guanidinocarbonilo, o
15. un resto acilo preferentemente facilmente dissociable, por ejemplo, al tratar con un agente ácido, tal como trifluoroacético, o con un agente de reducción químico, tal como cinc en presencia de ácido acético acuoso, o un resto acilo transformable en éste, preferentemente un resto acilo adecuado de un semiéster de ácido carbónico, tal como 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-yodoetoxicarbonilo, terc.butiloxicarbonilo o fenaciloxicarbonilo, o de un semiamida de ácido carbónico,
20. ó donde el grupo amino está enlazado con el átomo de nitrógeno del grupo 7-amino por un grupo metileno conteniendo en caso dado alquilo inferior, tal como dos grupos metilo, además, tienilglicilo, tal como 2-tienilglicilo
25. (en caso dado, con grupo amino sustituido, por ejemplo,



403047

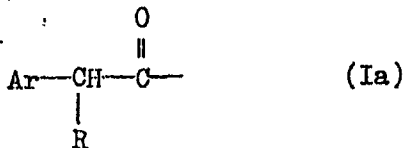
- como arriba indicado), ó 1-amino-ciclohexilcarbonilo (en caso dado, con grupo amino sustituido, por ejemplo, como arriba indicado), además, α -carboxi-fenilacetilo ó α -carboxi-2-tienilacetilo (en caso dado, con grupo carboxilo funcionalmente modificado, por ejemplo, en forma de sal, tal como de sal sódica, ó en forma de éster, tal como éster de alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo, ó fenilalquilo inferior, por ejemplo, de dimetilmetilo) ó α -sulfo-fenilacetilo (en caso dado con grupo sulfo funcionalmente modificado, por ejemplo, como el grupo carboxilo)
5. ó α -hidroxi-fenilacetilo (en caso dado con grupo hidroxil funcionalmente modificado, especialmente un grupo aciloxi, donde acilo significa un resto acilo, preferentemente facilmente dissociable, por ejemplo, al tratar con un medio ácido, tal como ácido trifluoracético, ó con un agente de reducción químico, tal como cinc en presencia de ácido acético acuoso, ó un resto transformable en éste, preferentemente un resto acilo adecuado de un semi-éster de ácido carbónico, tal como 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo,
10. 2-cloroetoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-yodoetoxicarbonilo, terc.-butiloxicarbonilo ó fenaciloxicarbonilo), por ejemplo, un resto acilo de fórmula IA, además un resto acilo facilmente dissociable de un semiéster de ácido carbónico, por ejemplo, especialmente bajo condiciones ácidas, por ejemplo, al tratar con ácido trifluoracético, ó
15. reductivamente, por ejemplo, con cinc en presencia de ácido acético acuoso, tal como terc.-butiloxicarbonilo, fenilacetilcarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó 2-yodoetoxicarbonilo ó 2-bromoetoxicarbonilo transformable en éste
20. 25.

403047



- último y R_1^b representa hidrógeno y R_2 significa hidrógeno ó un resto R_2^A que, junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterizado, fácilmente dissociable al tratar con un agente de reducción químico bajo condiciones neutras ó débilmente ácidas, con un agente ácido ó,
5. preferentemente, bajo condiciones débilmente básicas, hidrolíticamente, además hidrogenolíticamente ó bajo condiciones fisiológicas y, en primer lugar, metilo polisustituido por restos hidrocarburo, en caso dado sustituidos, tales como
10. restos de alquilo inferior, especialmente terc.-butilo, además difenilmetilo, 4,4'-dimetoxi-difenilmetilo ó tritilo, así como 2,2,2-tricloroetilo, 2-yodoetilo ó el 2-cloroetilo ó 2-bromometilo, fácilmente transformable en éste ó fenacilo, así como 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo ó
15. bis-(4-metoxi-fenilo)-metilo, así como acetiloximetilo ó pivaloiloximetilo.

- La invención se refiere, en primer lugar, a la obtención de compuestos de fórmula I, donde R_1^b significa hidrógeno, R_1^a significa hidrógeno ó un grupo acilo de
20. fórmula



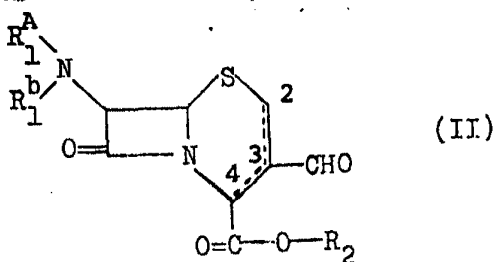
donde Ar significa fenilo 3- ó 4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo ó 2-tienilo y donde R significa hidrógeno ó amino, en caso dado protegido,



403047

- carboxi, sulfo ó hidroxí, tal como acilamino, por ejemplo, terc.-butiloxicarbonilamino, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 2-yodoetoxicarbonilamino, 2-bromoetoxicarbonilamino, 3-guanilureido, además sulfoamido ó tritilamino, carboxi esterificado, tal como difenilmetoxicarbonilo ó aciloxi, por ejemplo, terc.-butiloxi-carboniloxi, 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 2-yodoetoxicarboniloxi ó 2-bromoetoxicarboniloxi ó donde R_1^a significa el grupo acilo de fórmula Ia, donde Ar tiene el significado arriba indicado y R representa un grupo amino, que está enlazado con R_1^b , que significa metileno ó isopropilideno y R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior α -poliramificado, por ejemplo, terc.-butilo, 2-halógeno-alquilo inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroestilo, 2-yodoestilo ó 2-bromoestilo, fenacilo, 4-nitrobencilo ó 4-metoxibencilo, difenilmetilo en caso dado sustituido, por ejemplo, benzohidrilo ó 4,4'-dimetoxi-difenilmetilo, tritilo ó bis-(4-metoxi-feniloxi)-metilo y donde el enlace doble del anillo cefémico se encuentra en la posición 3,4, pero también en la posición 2,3 ó las sales de éstos compuestos con grupos formadores de sal.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que se pueden obtener los compuestos de fórmula I sí en un compuesto de ácido 3-formil-cefem-4-carboxílico de fórmula





403047

- que en la posición 2,3 ó 3,4 tiene un enlace doble, ó en un 1-óxido de un compuesto cef-3-em de fórmula II, el grupo formilo se sustituye por hidrógeno y, si se desea, en un compuesto obtenible se disocia un grupo amino protector R_1^A y/ó si se desea, un compuesto obtenido de fórmula I se transforma en otro de fórmula I, y/ó si se desea, un compuesto obtenido con grupo formador de sal se transforma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre ó en otra sal y/ó si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

10.

En un producto de partida de fórmula II significa un grupo amino protector R_2^A especialmente un grupo acilo Ac donde los grupos funcionales libres, en caso dado existentes, por ejemplo, los grupos amino, hidroxilo ó carboxilo pueden estar protegidos en forma en conocida,

15.

los grupos amino, por ejemplo, por acilación, tritilación, sililación ó estannilación y los grupos hidroxilo ó carboxilo, por ejemplo, por esterificación, inclusive sililización ó estannilización y R_1^b significa hidrógeno, mientras R_2

20.

representa en primer lugar, especialmente en los compuestos de partida cef-3-em, un resto R_2^A que con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterificado, protegido, preferentemente disociable bajo condiciones benignas.

25.

Preferentemente significa R_2^A el resto orgánico de un alcohol estéricamente impedido, tal como un metanol que contiene restos hidrocarburo alifáticos ó aromáticos, en caso dado sustituidos; éste contiene como sustituyente, en primer lugar, tres restos de carácter alifáticos ó 1 a 3, preferentemente 2 restos de carácter aromáticos.



403047

- R_2^A representa en primer lugar un resto difenilmetilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alcoxi inferior, tal como metoxi, por ejemplo, benzohidrilo ó 4,4'-dime-toxi-benzohidrilo, pero puede representar también un
5. resto bencilo en caso dado adecuadamente sustituido. El res-to de un alcohol estéricamente impedido, puede representar también aquel de un alcanol inferior α -poliramificado, por ejemplo, un grupo terc.-butilo ó de un cicloalcanol ó cicloalquenol que contenga en caso dado puentes endo;
10. tales restos son, por ejemplo, los grupos adamantilo, tal como 1-adamantilo. Preferentemente están protegidos los grupos libres funcionales en un grupo protector amino R_1^A y/ó un resto acilo R_1^b y/ó en un grupo protector carboxi-lo R_2^A en forma en sí conocida.
15. La sustitución del grupo formilo por hidrógeno en un producto de partida de fórmula II se efectua median-te descarbonilización. Esta reacción se efectua en primer lugar mediante tratamiento de éste último con un complejo de metal pesado receptor de monóxido de carbono. Tales
20. complejos de metal pesado son, especialmente los comple-jos de metal de platino entendiendose bajo un metal de platino, además del mismo platino, por ejemplo, iridio ó rodio, además también paladio y osmio. Un complejo de metal de platino receptor de monóxido de carbono contiene
25. preferentemente ligadores orgánicos, pudiendo ésto estar enlazados además de por un átomo de carbono, también por un heteroátomo, especialmente un átomo de fósforo, a tra-vés de valencias secundarias (que no forman enlaces no-covalentes) del átomo de metal de platino. El complejo

403047



puede contener además de éstos ligadores orgánicos sustituyentes a través de la valencia principal (es decir, enlazados en forma covalente) tales como heteroátomos, especialmente átomos de halógeno, tal como átomos de cloro, ó grupos carbonilo. Los complejos de metal de platino receptores de monóxido de carbono de ésta clase pueden enlazar monóxido de carbono a través de la valencia principal, es decir, en enlace covalente.

5. Como complejos de metal de platino se emplean, por ejemplo, complejos de metal de platino que contienen fósforo, en primer lugar los complejos de fosfina-metal de platino, que contienen uno, dos ó varias fosfinas. Estas fosfinas contienen como sustituyentes restos de hidrocarburo alifático, cicloalifático, aromático ó aralifático, preferentemente en caso dado sustituido, en primer lugar alquilo inferior, por ejemplo, n-butilo ó fenilo, especialmente en caso dado sustituido, tal como fenilo como sustituyente. Además de las partes que contiene fósforo, por ejemplo las fosfinas, pueden contener los complejos de metal de platino ulteriores ligadores orgánicos, especialmente aquellos que pueden sustituir uno, dos ó varios ligadores fosforosos, tales como fosfinas, en un complejo de metal de platino fosforoso existente, por ejemplo, nitrilos adecuados, tales como acetonitrilo, en enlace no covalente con el átomo de metal y/ó átomos de halógeno, por ejemplo, cloro, ó grupos carbonilo en enlace covalente con el átomo de metal.

10. Preferentemente se emplean haluros bis-trisustituidos de fosfina-platino, haluros bis-trisustituidos de



403047

- fosfina-carboniliridio, ó haluros de tris-trisustituídos de fosfina-iridio, en primer lugar haluros de fosfina-rodio tris-trisustituídos, donde los sustituyentes de la fosfina representan preferentemente alquilo inferior, por ejemplo, n-butilo y, en primer lugar, fenilo y los haluros son en primer lugar los cloruros. Tales complejos de fosfina-metal de platino, que son capaces de recibir monóxido de carbono en enlace covalente son, por ejemplo,
5. cloruro de bis-trifenilfosfina-platino-II $[(C_6H_5)_3P]_2PtCl_2$
10. ó cloruro de bis-trifenilfosfina-carboniliridio-II $[(C_6H_5)_3P]_2Ir(CO)Cl$, así como cloruro de tris-trifenilfosfina-iridio-I $[(C_6H_5)_3P]_3IrCl$, en primer lugar, sin embargo, el cloruro de tris-trifenil-fosfina-rodio-I $[(C_6H_5)_3P]_3RhCl$.
15. Si se desea ó es necesario, se puede realizar la descarbonilización con los complejos de metal pesado arriba mencionados en presencia de catalizadores adecuados ó de agentes de activación, por ejemplo, ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro (que se puede emplear, por ejemplo, junto con el cloruro de bis-trifenilfosfina-
20. platino), además de un perclorato, tal como perclorato de metal alcalino, por ejemplo, perclorato de sodio (que se puede emplear, por ejemplo, junto con el cloruro de bis-trifenilfosfina-carboniliridio).
25. Preferentemente se trabaja en presencia de disolventes inertes, especialmente de hidrocarburos, tales como hidrocarburos alifáticos ó cicloalifáticos, especialmente aromáticos, por ejemplo, benceno, tolueno ó xileno, hidrocarburos halogenizados, tales como los correspondien-

403047



- tes hidrocarburos clorados alifáticos ó aromáticos, por ejemplo, cloruro de metileno ó clorobenceno, éteres, tales como éteres alifáticos, cicloalifáticos ó aromáticos, además éteres mixtos, por ejemplo, di-n-butiléter, dioxano,
5. difeniléter ó anisol, nitrilos, tales como nitrilos alifáticos ó aromáticos, por ejemplo, acetonitrilo ó benzonitrilo ó cetonas, especialmente alifáticas, tales como alcanonas inferiores, por ejemplo, cetona, etilmetilcetona ó isobutilmetilcetona, ó mezclas de tales disolventes.
10. Aquí se efectua la reacción bajo enfriamiento a temperatura ambiente ó bajo calentamiento, por ejemplo, a unos 10°C hasta unos 150°C, tal como a unos 40°C hasta unos 120°C, además, si es necesario, en un recipiente cerrado y/ó en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, bajo
15. nitrógeno ó argon.

- En el procedimiento de la presente invención se pueden, si es necesario, proteger en forma en sí conocida, pasajeramente los grupos en los productos de partida funcionales libres que no participan en la reacción, por
20. ejemplo, los grupos hidroxilo libres, mercapto y amino, por ejemplo, mediante acilación, tritilación ó sililización y los grupos carboxilo libres, por ejemplo, por esterificación, inclusive sililización y, en cada caso una vez efectuada la reacción, liberar en forma en sí conocida si así se desea.
- 25.

Los compuestos de fórmula I obtenidos se pueden transformar entre sí en forma conocida.

En un compuesto obtenido se puede disociar, por ejemplo, un grupo amino protector R_1^A ó bien R_1^B , especial-

403047



- mente un grupo acilo fácilmente dissociable, en forma en sí conocida, por ejemplo, un grupo terc.-butiloxicarbonilo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético y un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-yodoetoxicarbonilo ó fenaciloxicarbonilo mediante tratamiento con un metal adecuado ó un compuesto de metal, por ejemplo, cinc ó un compuesto de cromo-II, tal como el cloruro ó el acetato, ventajosamente en presencia de un medio generador de hidrógeno nascente con el metal ó el compuesto de metal, preferentemente de ácido acético acuoso. Además, en un compuesto obtenido de fórmula I, donde un grupo carboxilo -C (-O)-O-R₂ representa preferentemente un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, por esterización, inclusive por sililización ó estannilización, por ejemplo, por reacción con un compuesto adecuado orgánico de halógeno-silicio ó halógeno-estaño-IV, tal como trimetilclorosilano ó tri-n-butil-estannocloruro, un grupo acilo R₁^A ó R₁^B adecuado, donde los grupos funcionales libres en caso dado existentes, están en caso dado protegidos, se puede liberar mediante tratamiento con un agente formador de imidohaluro, reacción del imidohaluro formado con un alcohol y disociación del iminoéster formado, liberándose un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, un grupo carboxilo protegido por un resto sililo orgánico, yá en el transcurso de la reacción.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Los agentes formadores de imidohaluro, donde halógeno está enlazado a un átomo central electrófilo, son ante todo los haluros de ácido, tales como los bromuros de ácido y especialmente los cloruros de ácido. Son éstos



403047

- en primer lugar los haluros de ácido de ácidos inorgánicos, ante todo de ácidos fosforosos, tales como oxihaluros de fósforo, trihaluros de fósforo y especialmente pentahaluros de fósforo, por ejemplo, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo y, en primer lugar, pentacloruro de fósforo, además, tricloruro de pirocatequil-fósforo, así como los haluros de ácido, especialmente los cloruros, de ácidos sulfurosos ó de ácidos carboxílicos, tales como cloruro tionílico, fosgeno ó cloruro oxalílico.
- 5.
10. La reacción con uno de los mencionados medios formadores de imidohaluro se efectua preferentemente en presencia de una base adecuada, especialmente orgánica, en primer lugar de una amina terciaria, por ejemplo, de una mono- ó di-amina alifática terciaria, tal como de una
15. trialquilo inferior-amina, por ejemplo, trimetil-, trietil- ó etildiidisopropilamina, además de una N,N,N',N'-tetraalquilo inferior-alquilen inferior-diamina, por ejemplo, N,N,N',N'-tetrametil-1,5-pentilen-diamina ó N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexildiamina de una mono ó diamina mono- ó
20. bicíclica tal como de una alquilen-, azaalquilen- ú oxaalquilenamina, N-sustituida, por ejemplo, con N-alquilo inferior, por ejemplo, N-metil-piperidina ó N-metil-morfolina, además, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-pirrolol(1,2-a)pirimidina (diazabicyclononas; DBN) ó de una amina aromática
25. terciaria, tal como de una dialquilo inferior-anilina, por ejemplo, N,N-dimetilanilina, ó en primer lugar, de una base heterocíclica, mono ó bicíclica, terciaria, tal como quinolina ó isoquinolina, especialmente piridina, preferentemente en presencia de un disolvente, tal como de un



403047

- hidrocarburo en caso dado halogenado, por ejemplo, clorado, alifático ó aromático, por ejemplo, cloruro metilénico. Aquí se pueden emplear cantidades aproximadamente equimolares del medio formador de imidohaluro y de la base;
5. ésta última se puede emplear sin embargo también en exceso ó en defecto, por ejemplo, en una cantidad de 0,2 a 1 ó entonces en un exceso de hasta 10 veces, especialmente de unas 3 a 5 veces.

- La reacción con los medios formadores de imidohaluro se efectua ventajosamente bajo enfriamiento, por ejemplo, a temperatura de unos -50°C hasta unos $+10^{\circ}\text{C}$, pudiendose trabajar sin embargo, también a temperaturas más elevadas, es decir, por ejemplo, hasta unos 75°C en caso de que la estabilidad de los productos de partida y los productos permitan una temperatura elevada.
- 10.
- 15.

- El producto imidohaluro, que generalmente se sigue elaborando sin aislamiento, se hace reaccionar según el presente procedimiento con un alcohol, preferentemente en presencia de una de las bases arriba mencionadas, al iminoéster. Alcoholes adecuados son, por ejemplo, los alcoholes alifáticos, así como aralifáticos, en primer lugar los alcanoles inferiores, en caso dado sustituidos, tales como halogenados, por ejemplo, clorados ó que contienen grupos hidroxil adicionales, por ejemplo, etanol, n-propanol, isopropanol ó n-butanol, especialmente metanol,
- 20.
- 25.
- además 2,2,2-tricloroetanol así como fenil-alcanoles inferiores en caso dado sustituidos. Generalmente se emplea un exceso de por ejemplo hasta 100 veces del alcohol y se trabaja preferentemente bajo enfriamiento, por ejem-

403047



plo, a temperaturas desde unos -50°C a unos 10°C .

- El producto iminoéter se puede someter ventajosamente sin aislamiento a la disociación. La disociación del iminoéter se puede lograr mediante tratamiento con un compuesto hidroxil adecuado. Aquí se emplea preferentemente agua ó una mezcla acuosa, de un disolvente orgánico, tal como de un alcohol, especialmente de un alcohol inferior, por ejemplo, metanol. Se trabaja generalmente en un medio ácido, por ejemplo, a un pH de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 que, si es necesario, se puede ajustar mediante adición de un medio básico, tal como un hidróxido de metal alcalino acuoso, por ejemplo, hidróxido de sodio ó de potasio ó de un ácido, por ejemplo, de un ácido mineral ó ácido orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido borofluorhídrico ó ácido trifluoroacético ó ácido p-tolueno-sulfónico.
- 5.
- 10.
- 15.

- El procedimiento de tres etapas arriba descrito para la disociación de un grupo acilo se efectúa ventajosamente sin aislar los productos intermedios imidohaluro e iminoéter, generalmente en presencia de un disolvente orgánico, que sea inerte con respecto a los participantes en la reacción, tal como un hidrocarburo en caso dado halogenado, por ejemplo, cloruro de metileno y/ó en una atmósfera de gas inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno.
- 20.
- 25.

Haciendo reaccionar el producto intermedio de imidohaluro obtenible según el procedimiento de arriba en lugar de con un alcohol con una sal, tal como una sal de metal alcalino de un ácido carboxílico, especialmente



403047

de un ácido carboxílico estéricamente impedido, entonces se obtiene un compuesto de fórmula I donde ambos restos R_1^a y R_1^b representan grupos acilo.

5. En un compuesto de fórmula I, donde ambos restos R_1^a y R_1^b representan grupos acilo, se puede retirar selectivamente uno de éstos grupos, preferentemente el grupo estéricamente menos impedido, por ejemplo, por hidrólisis ó aminólisis.

10. En un compuesto de fórmula I, donde R_1^a y R_1^b junto con el átomo de nitrógeno representan un grupo ftalimido, se puede transformar éste en el grupo amino libre, por ejemplo, por hidracinólisis, es decir, al tratar un compuesto de éstos con hidracina.

15. Ciertos restos acilo R_1^A de una agrupación acil-amino en los compuestos obtenibles según la presente invención, tal como por ejemplo, el resto 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde el grupo carboxilo y/ó el grupo amino están en caso dado protegidos, se pueden disociar también mediante tratamiento con un agente nitrosilador tal como cloruro de nitrosilo, ó con una sal arendiazóica carbocíclica, tal como cloruro de bencenediazonio, ó con un medio cededor de un halógeno positivo, tal como amida ó imida de N-halógeno, por ejemplo, N-bromosuccinimida, preferentemente en un disolvente ó mezcla de disolventes adecuados, tal como ácido fórmico junto con un nitro- ó ciano- alcano inferior y mezcla de producto de reacción con un medio hidroxílico, tal como agua ó un alcano inferior, por ejemplo, metanol, ó en el caso de que en el resto 5-amino-5-carboxi-valerilo R_1^A el grupo amino esté
- 20.
- 25.

403047



5. sin sustituir y el grupo carboxi esté protegido, por ejemplo, por esterización, y R_1^b significa preferentemente un resto acilo, pero también puede significar hidrógeno, dejando reposar en un disolvente inerte, tal como dioxano ó un hidrocarburo alifático halogenado, por ejemplo, cloruro de metileno y, si es necesario elaboración del compuesto amino libre ó monoacilado según métodos en sí conocidos.

10. Un grupo formilo R_1^A se puede disociar también mediante tratamiento con un medio ácido, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico ó ácido clorhídrico, un medio débilmente básico, por ejemplo, amoniaco diluido ó un agente de descarbonilización, por ejemplo, cloruro de tris-(trifenilfosfin)-rodio.

15. Un grupo triarilmetilo, tal como el grupo tritilo R_1^A , se puede disociar mediante tratamiento con un medio ácido, tal como con un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico.

20. En un compuesto de fórmula I, donde R_1^a y R_1^b significan hidrógeno, se puede acilar el grupo amino libre según métodos de acilación en sí conocidos, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos carboxílicos ó derivados de ácido reactivos del mismo, tal como haluros, por ejemplo, fluoruros ó cloruros, ó anhídridos (entendiéndose también los anhídridos internos de los ácidos carboxílicos, es decir, los cetenos ó de ácidos carbamínicos ó tiocarbamínicos, es decir, isocianatos ó isotiocianatos, ó anhídridos mixtos, tales como aquellos que se pueden formar por ejemplo, con cloroformiato de alquilo inferior, tales

25.



403047

- como de etilo, ó cloruro tricloroacético) ó ésteres activados, así como con derivados de formimina sustituida, tal como los derivados sustituidos de N,N-dimetilcloroformimina, ó una N,N-diacilamina N-sustituida, tal como una anilina N,N-diacilada, trabajandose, sí es necesario, en presencia de medios de condensación adecuados, al emplear ácidos, por ejemplo, de carbodiimidas, tal como dicitclohexilcarbodiimida, al emplear derivados de ácido reactivos, por ejemplo, de medios básicos, tal como trietilamina ó piridina, pudiendose partir en caso dado también de sales, por ejemplo, de sales amónicas de los compuestos de fórmula I, donde R_2 significa hidrógeno.
- 5.
- 10.

- Un grupo acilo se puede introducir también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I, donde R_1^a y R_1^b significan hidrógeno, con un aldehído, tal como un aldehído alifático, aromático ó aralifático, la base de Schiff formada se acila, por ejemplo, según los métodos arriba indicados y el producto de acilación se hidroliza, preferentemente en medio neutro ó débilmente ácido.
- 15.

- Un grupo acilo se puede aquí introducir también por etapas. Así se puede, por ejemplo, en un compuesto de fórmula I, introducir un grupo halogeno-alcanoilo inferior, por ejemplo, el grupo bromoacétilo, o, por ejemplo, mediante tratamiento con un dihaluro de ácido carbónico, tal como fosgeno, introducir un grupo halogenocarbonilo, por ejemplo, clorocarbonilo y un compuesto N-(halogeno-alcanoilo inferior)- o bien N-(halogenocarbonil)-amínico, así obtenible, hacer reaccionar con reactivos intercambiadores adecuados, tales como compuestos básicos, por ejemplo, tetrazol, com-
- 20.
- 25.



403047

5. puestos tio, por ejemplo, 2-mercapto-1-metil-imidazol, o sales metálicas, por ejemplo, azida sódica o bien alcoholes, tales como alcanoles inferiores, por ejemplo, terc, butanol, y obtener así los compuestos N-alcanoilo inferior- o bien N-hidroxicarbonilaminicos sustituidos.

10. Además, se puede reaccionar, por ejemplo, un compuesto de fórmula I, donde R_1^a significa un grupo glicilo, preferentemente sustituido en la posición α , tal como fenilglicilo y R_1^b significa hidrógeno, con un aldehido, por ejemplo, formaldehido ó una cetona, tal como alcanona inferior, por ejemplo, acetona y obtener así compuestos de fórmula I, donde R_1^A y R_1^B juntos representan un resto 5-oxo-1,3-diaza-ciclopentilo, preferentemente sustituido en la posición 4, en la posición 2 en caso dado sustituido.

15. En los dos participantes de la reacción pueden los grupos funcionales libres estar durante la reacción de acilación protegidos pasajeramente en forma en si conocida, y liberarse después de la acilación según métodos en si conocidos. Así se pueden proteger preferentemente, por ejemplo, los grupos amino o carboxilo en el resto acilo durante la reacción de acilación, por ejemplo, en forma de grupos acilamino, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 2-bromoetoxicarbonilamino o terc.butiloxicarbonilamino o bien en forma de grupos carboxi esterizados, tal como grupos difenilmetoxicarbonilo y, ulteriormente, en caso dado después de la transformación del grupo protector, por ejemplo, de un grupo 2-bromoetoxicarbonilo en un grupo 2-yodoetoxicarbonilo, por ejemplo, por tratamiento con agentes de reducción adecuados, tales como cinc en presencia de ácido acé

20.

25.

403047



tico acuoso, o con ácido trifluoracético, o por hidrogenólisis, disociar tales grupos protegidos.

- La acilación se puede efectuar también por intercambio de un grupo acilo ya existente por otros grupo acilo, preferentemente estéricamente impedido, por ejemplo,
5. según el procedimiento arriba descrito, preparando el compuesto imidohaluro, tratando éste con una sal de un ácido y disociando hidrolíticamente uno de los grupos acilo existentes en el producto así obtenible, generalmente el grupo acilo estéricamente menos impedido.
- 10.

- En un compuesto de fórmula I, donde R_1^a y R_1^b significan hidrógeno, se puede proteger el grupo amino libre también mediante introducción de un grupo triarilmetilo, por ejemplo, mediantetratamiento con un éster capaz de reacción de un triarilmetanol, así como cloruro tritílico, preferentemente en presencia de un medio básico, tal como piridina.
- 15.

- Un grupo amino se puede proteger también mediante introducción de un grupo sililo ó estannilo. Tales grupos se introducen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente de sililización adecuado, tal como un dihalógeno-dialquilo inferior-silano ó haluro de trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, silano de dicloro-dimetilo ó cloruro de trimetil-sililo, ó una N-(tri-alquilo inferior-silil)-amina, en caso dado con N-mono-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior, N-trialquilo inferior-sililo ó N-alquilo inferior-N-trialquilo inferior-sililo (vease, por ejemplo, la patente británica Nr. 1.073.530) ó con un agente de estannilización
- 20.
- 25.

403047



- adecuado, tal como un ácido de bis-(tri-alquilo inferior-estaño), por ejemplo, óxido de bis-(tri-n-butil-estaño), un hidróxido de tri-alquilo inferior-estaño, por ejemplo, hidróxido trietil-estannoso, un compuesto de tri-alquilo inferior-alcoxi inferior-estaño; tetra-alcoxi inferior-estaño ó tetra-alquilo inferior-estaño, así como un haluro de tri-alquilo inferior-estaño, por ejemplo, cloruro tri-n-butil-estannoso (vease, por ejemplo, la publicación de la solicitud de patente holandesa 67/17107).
- 5.
10. En un compuesto obtenible según la presente invención, de fórmula I, con un grupo de fórmula $-C(=O)-O-R_2$, donde R_2 significa hidrógeno, se puede esterizar al grupo carboxilo libre, en forma en sí conocida, a un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, mediante tratamiento con un compuesto diazoico, tal como un diazoalcano inferior, por ejemplo, diazometano o diazoetano, o con un fenildiazoalcano inferior, por ejemplo, fenildiazometano o difenildiazometano, o por reacción con un alcohol adecuado para la esterización en presencia de un agente de esterización, tal como de un carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, así como carbonildiimidazol, o según cualquier otro procedimiento de esterización conocido y adecuado, tal como reacción de una sal del ácido con un éster capaz de reacción de un alcohol y de un ácido inorgánico fuerte, así como de un ácido sulfónico fuerte. Además, los haluros de ácido, tales como los cloruros (obtenidos, por ejemplo, por tratamiento con cloruro oxalílico), ésteres activados (formados, por ejemplo, con compuestos de N-hidroxinitrógeno) o anhídridos mixtos (obtenidos, por ejemplo, con haloxeno-
- 15.
- 20.
- 25.



403047

formiatos de alquilo inferior, tal como cloroformiato de etilo, o con haluros de ácido halógeno-acético, tal como cloruro tricloraocético), se pueden transformar por reacción con alcoholes, en caso dado en presencia de una base, tal como piridina, en un grupo carboxilo esterizado.

5. Los anhídridos mixtos se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I, en la que R_2 significa hidrógeno, preferentemente una sal, especialmente una sal de metal alcalino o amónica del mismo, con un derivado capaz de reacción, tal como un haluro, por ejemplo, el cloruro, de un ácido, por ejemplo, un halogenoformiato de alquilo inferior o un cloruro de alcanoinferior-carboxilo.

10. En un compuesto obtenido se puede transformar una agrupación de fórmula $-C(=O)-O-R_2^A$ en otro grupo de ésta fórmula, por ejemplo, 2-cloroetoxicarbonilo ó 2-bromoetoxicarbonilo de fórmula $-C(=O)-C-R_2^B$ mediante tratamiento con una sal de yodo, tal como yoduro de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetona, en 2-yodoetoxicarbonilo.

15. Los grupos carboxilo protegidos por grupos silílicos o estannílicos orgánicos en los compuestos obtenibles según la presente invención, se pueden formar en forma en sí conocida, por ejemplo, tratando los compuestos de fórmula I, en la que R_2 significa hidrógeno, o las sales, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, las sales sódicas del mismo, con un agente de sililización adecuado o de estannilización, tal como uno de los agentes de sililización y estannilización arriba mencionados; véase, por ejemplo, la patente británica nº 1 073 530.6 bien la solicitud de patente holandesa nº 67/17107.

20.

25.



- En un compuesto obtenible según la presente invención de fórmula I con un grupo carboxilo esterizado, representando este último, por ejemplo, un grupo carboxilo esterizado de fórmula $-C(=O)-O-R_2^A$ fácilmente transformable
5. en el grupo carboxilo libre, se puede transformar éste, en forma en si conocida, por ejemplo, según la clase del resto esterizador R_2^A , en el grupo carboxilo libre, una agrupación de fórmula $-C(=O)-OR_2^a$ ó $-C(=O)-OR_2^b$, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente de reducción químico, tal
 10. como con un metal, por ejemplo, cinc, o una sal metálica reductora, tal como una sal de cromo-II, por ejemplo, cloruro de cromo-II, generalmente en presencia de un agente ceder de hidrógeno que junto con el metal sea capaz de producir hidrógeno nascente, tal como un ácido, en primer lugar, ácido acético, así como ácido fórmico, o de un alcohol, agregándose preferentemente agua, ó una agrupación de fórmula $-C(=O)-OR_2^b$ asimismo mediante tratamiento con un reactivo nucleófilo, preferentemente formador de sal, tal
 15. como tiofenolato de sodio ó yoduro de sodio, una agrupación de fórmula $-C(=O)-OR_2^c$, por ejemplo, por radiación, preferentemente con luz ultravioleta, trabajándose con luz ultravioleta de onda más corta, por ejemplo, inferior a $290m/\mu$, cuando R_2^c representa, por ejemplo, un resto bencilo, en caso
 20. dado sustituido en la posición 3,4 y/ó 5, por ejemplo, por grupos alcoxi inferior y/ó grupos nitro, ó con luz ultravioleta de onda más larga, por ejemplo, superior a $290m/\mu$, por ejemplo, cuando R_2^c representa un resto bencilo sustituido
 25. en la posición 2 por un grupo nitro, una agrupación $-C(=O)-OR_2^d$, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente ácido



403047

- adecuado, tal como ácido fórmico o ácido trifluoroacético, en caso dado bajo adición de un compuesto nucleofilo, tal como fenol o anisol, una agrupación $-C(=O)-OR_2^e$ por hidrólisis, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente acuoso ácido o debilmente básico, tal como ácido clorhídrico o bicarbonato sódico acuoso o con un tampón de fosfato potásico acuoso del pH entre unos 7 y 9, y una agrupación $-C(=O)-OR_2^f$ por hidrogenólisis, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo, un catalizador de paladio.
5. Un grupo carboxilo protegido por ejemplo por silylización o estannilización se puede liberar en la forma usual, por ejemplo, mediante tratamiento con agua o un alcohol.
10. Además, los grupos funcionales modificados, tales como los grupos amino acilados ó los grupos carboxi esterizados se pueden liberar según métodos en sí conocidos, por ejemplo, los arriba descritos, ó los grupos funcionales, tales como los grupos amino ó carboxi, modificar funcionalmente según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo, acilar, ó bien esterizar, ó bien sustituir. Así se puede transformar, por ejemplo, un grupo amino en un grupo sulfoamino, mediante tratamiento con trióxido sulfúrico, preferentemente en forma de un complejo con una base orgánica, tal como una tri-alquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina. Además se puede hacer reaccionar la mezcla de reacción de una sal de adición de ácido de una 4-guanilsemicarbacida con nitrito de sodio con un compuesto de fórmula I, donde, por ejemplo, el grupo
- 15.
- 20.
- 25.



403047

amino protector R_1^A representa un grupo glicilo, en caso dado sustituido, y transformar así el grupo amino en un grupo 3-guanilureido.

5. Además, los compuestos cef-2-em obtenibles según la presente invención se pueden transformar en forma en sí conocida en los correspondientes compuestos cef-3-em, pudiéndose emplear compuestos cef-2-em de fórmula I, donde la agrupación de fórmula $-C(=O)-O-R_2$ representa un grupo carboxilo libre ó protegido, en primer lugar esterificado, ó presente como agrupación anhídrido mixta, ó
10. donde un grupo carboxilo protegido de éstos se puede formar durante la reacción.

15. Así se puede isomerizar los compuestos de cef-2-em de fórmula I tratándolos con un medio débilmente básico y aislando el correspondiente compuesto cef-3-em. Agentes de isomerización adecuados son, por ejemplo, las bases nitrogenosas orgánicas, especialmente las bases heterocíclicas terciarias de carácter aromático, en primer lugar las bases del tipo piridina, tal como la misma piridina, así como las colidinas ó lutidinas, además la quinolina, las bases aromáticas terciarias, por ejemplo, aquellas del tipo anilina, tal como las N,N-dialquilo inferior-anilinas, por ejemplo, N,N-dimetilanilina ó N,N-dietilanilina, ó las bases alifáticas terciarias, aza-
20. cicloalifáticas ó aralifáticas, tales como las N,N,N-trialquilo inferior-aminas, por ejemplo, N,N,N-trimetilamina, N,N-dimetil-N-etilamina, N,N,N-trietilamina ó N,N-diisopropil-N-etilamina, N-alquilo inferior-azacicloalcanos, por ejemplo, N-metilpiperidina ó N-fenil-alquilo inferior-
- 25.



403047

5. N,N-dialquilo inferior-aminas, por ejemplo, N-bencil-N,N-dimetilamina, así como las mezclas de las mismas, tal como la mezcla de una base del tipo piridina y de una N,N,N-tri-alquilo inferior-amina por ejemplo, piridina y trietilamina. Además también se pueden emplear sales inorgánicas ó orgánicas de bases especialmente de bases semi-fuertes a fuertes con ácidos débiles, tales como sales de metal alcalino ó sales amónicas de ácido alcano inferior carboxílicos, por ejemplo, acetato de sodio, acetato de trietilamonio ó acetato de N-metil-piperidina, así como otras bases análogas ó mezclas de tales medios básicos.

15. La isomerización de arriba con medios básicos se puede efectuar, por ejemplo, en presencia de un derivado de un ácido carboxílico que sea adecuado para la formación de un anhídrido mixto, tal como de un anhídrido ó cloruro de ácido carboxílico, por ejemplo, con piridina en presencia de anhídrido acético. Aquí se trabaja preferentemente en medio ácido, bajo presencia ó ausencia de un disolvente, tal como de un hidrocarburo alifático, cicloalifático ó aromático, en caso dado halogenado, por ejemplo, clorado ó de una mezcla de disolventes, pudiendo servir las bases empleadas como medio de reacción líquidas bajo las condiciones de reacción, también como disolventes, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente ó bajo calentamiento, preferentemente en un margen de temperatura entre unos -30°C hasta unos $+100^{\circ}\text{C}$, en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, atmósfera de nitrógeno y/ó en un recipiente cerrado.



403047

Los compuestos cef-3-em obtenibles se pueden separar en forma en sí conocida, por ejemplo, por adsorción y/o cristalización de los compuestos cef-2-em en caso dado aún existentes.

5. La isomerización de los compuestos cef-2-em de fórmula I se puede efectuar asimismo si éstos se oxidan en la posición 1, si se desea, una mezcla de isómeros de los 1-óxido se separa y los 1-óxidos obtenibles de los correspondientes compuestos cef-3-em se reducen.
10. Como agentes de oxidación adecuados para la oxidación en la posición 1 de los compuestos cef-2-em, entran en consideración los perácidos inorgánicos que tienen un potencial de reducción de +1,5 voltios como mínimo y que se componen de elementos no metálicos, los
15. perácidos orgánicos ó las mezclas de peróxido de hidrógeno y ácidos, especialmente ácidos carboxílicos orgánicos, con una constante de disociación de 10^{-5} como mínimo. Perácidos inorgánicos adecuados son el ácido peryódico y el ácido persulfúrico. Los perácidos orgánicos son los correspon-
20. dientes ácidos percarboxílicos y persulfónicos que se agregan como tales ó se pueden formar in situ mediante el empleo de como mínimo un equivalente de peróxido de hidrógeno y un ácido carboxílico. Aquí es conveniente emplear un exceso grande de ácido carboxílico, cuando, por ejemplo, el ácido acético se emplea como disolvente.
25. Perácidos adecuados son, por ejemplo, el ácido perfórmico, el ácido peracético, el ácido trifluorperacético, el ácido permalésico, el ácido perbenzónico, el ácido 3-cloroperbenzónico, el ácido monoperftálico ó el ácido p-toluenopersulfó-



403047

nico.

5. La oxidación se puede efectuar asimismo empleando peróxido de hidrógeno con cantidades catalíticas de un ácido con una constante de disociación de 10^{-5} como mínimo, pudiéndose emplear concentraciones inferiores, por ejemplo, 1 - 2 % y menos, pero también mayores cantidades del ácido. La eficacia de la mezcla depende aquí en primer lugar de la fuerza de los ácidos. Mezclas adecuadas son, por ejemplo, aquellas de peróxido de hidrógeno con ácido acético, ácido perclórico ó ácido trifluoracético.

10.

15. La oxidación se puede efectuar en presencia de catalizadores adecuados. Así se pueden catalizar la oxidación con ácidos percarboxílicos mediante la presencia de un ácido con una constante de disociación de 10^{-5} como mínimo, dependiendo su eficacia de su fuerza. Ácidos adecuados como catalizadores son, por ejemplo, ácido acético, ácido perclórico y ácido trifluoracético. Generalmente se emplean como mínimo cantidades equimolares del medio de oxidación, preferentemente un ligero exceso de aproximadamente un 10 hasta un 20 %, pudiéndose emplear también mayores excesos, es decir, hasta 10 veces la cantidad del medio de oxidación y más. La oxidación se realiza bajo condiciones benignas, por ejemplo, a temperaturas desde unos -50°C hasta unos $+100^{\circ}\text{C}$, preferentemente desde unos -10°C hasta unos $+40^{\circ}\text{C}$.

20.

25.

En los 1-óxidos de los compuestos cef-3-em así obtenibles de fórmula I, especialmente en aquellos compuestos en los cuales R_1^a , R_1^b y R_2 tienen los significados



403047

preferentes arriba indicados, se pueden transformar entre sí, disociar ó introducir los grupos R_1^a , R_1^b y/ó R_2 dentro del marco fijado. Una mezcla de α - y β -l-óxidos isómeros se puede separar, por ejemplo, cromatográficamente.

5. La reducción de los l-óxidos de los compuestos de cef-3-em de fórmula I se puede efectuar en forma en sí conocida, mediante tratamiento con un agente de reducción, sí es necesario en presencia de un agente activador. Como agente de reducción entran en consideración: El
10. hidrógeno catalíticamente activado, empleandose catalizadores de metal noble que contengan paladio, platino ó rodio y que se emplean, en caso dado junto con un material soporte adecuado, tal como sulfato de carbono ó sulfato de bario; cationes reductores de estaño, hierro, cobre ó manganeso que se emplean en forma de compuestos ó complejos correspondientes de clase orgánica ó inorgánica, por ejemplo, como cloruro, fluoruro, acetato ó formiato de estaño-II, cloruro, sulfato, oxalato ó succinato de hierro-II, cloruro, benzoato ú óxido de cobre-I, cloruro, sulfato, acetato ú óxido de manganeso-II ó como complejos, por ejemplo, con ácido etilendiamintetracético ó ácido nitrolotriacético; aniones reductores de ditionita, cianuro de yodo ó de hierro-II, se emplean en forma de sales inorgánicas ú orgánicas correspondientes, tales
15. como ditionita de metal alcalino, por ejemplo, de sodio ó de potasio, yoduro de sodio ó de potasio ó cianuro de sodio ó potasio-hierro-II ó en forma de los ácidos correspondientes, tales como ácido yodhídrico; compuestos de fósforo inorgánicos ú orgánicos trivalentes, reductores,
- 20.
- 25.

403047



- tales como fosfinas, además, ésteres, amidas y haluros del ácido fosfínico, fosfónico ó fosfórico, así como los compuestos de fósforo-azufre correspondientes a éstos
5. compuestos de fósforo-oxígeno donde los restos orgánicos son en primer lugar restos alifáticos, aromáticos ó aralifáticos, por ejemplo, representan grupos de alquilo inferior, fenilo ó fenilalquilo inferior, en caso dado sustituidos, tales como, por ejemplo, trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina, difenilfosfina de metilo, difenilclorofosfina, fenildiclorofosfina, bencenofosfinato de dimetilo, butanofosfinato de metilo, fosforato de trifenilo, fosforato de trimetilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, etc; compuestos de halogenosilvano reductores, que muestran como mínimo un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de silicio, y que además de halógeno, tal como cloro, bromo ó yodo también pueden llevar
10. restos orgánicos, tales como grupos alifáticos ó aromáticos, por ejemplo, grupos alquilo inferior ó fenilo en caso dado sustituidos, tales como clorosilano, bromosilano, di- ó triclorosilano, di- ó tri-bromosilano, difenilclorosilano, dimetilclorosilano, etc, sales de clorometileno-imino cuaternarias, reductoras, especialmente sus cloruros ó bromuros donde el grupo imino está sustituido
15. por un resto bivalente ó dos restos monovalentes orgánicos tales como grupos alquileno inferior ó alquilo inferior, en caso dado sustituidos, tales como cloruro de N-clorometilen-N,N-dietilimino ó cloruro de N-clorometilen-pirrolidinimino; y los hidruros de metal complejos, tales como el borohidruro de sodio, en presencia de agentes de acti-
- 20.
- 25.

403047



vacación adecuados, tales como cloruro de cobalto-II.

- Como agentes activantes que se pueden emplear junto con los agentes de reducción arriba mencionados, que de por sí no muestren propiedades de ácidos Lewis, es decir, que se pueden emplear en primer lugar con los
5. agentes de reducción de ditionita, cianuro de yodo ó de hierro-II y los agentes de fósforo trivalentes no halogenados, ó en la reducción catalítica, son especialmente los haluros de ácido carboxílico y sulfónico orgánico,
10. además los haluros de azufre, fósforo ó silicio, con igual ó mayor constante de hidrólisis de segundo orden que el cloruro benzóico, por ejemplo, fosgeno, cloruro oxalílico, cloruro ó bromuro acético, cloruro cloroacético, cloruro pivalínico, cloruro 4-metoxibenzóico, cloruro 4-ciano-benzóico, cloruro p-toluenosulfónico, cloruro metanosulfónico,
15. cloruro tionílico, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, diclorofosfina fenólica, dicloruro bencenosulfónico, dimetilclorosilano ó triclorosilano, además los anhídridos de ácido adecuados, tales como anhídrido de ácido trifluoroacético ó las sultonas cíclicas, tales como etanosultona, 1,3-propanosultona,
20. 1,4-butanosultona ó 1,3-hexanosultona.

- La reducción se efectúa preferentemente en presencia de disolventes ó mezclas de los mismos, cuya selección se determina en primer lugar por la solubilidad de los productos de partida y la selección del agente
25. de reducción, así como, por ejemplo, ácidos alcano inferior carboxílicos ó ésteres de los mismos, tales como ácido acético y acetato de etilo, en la reducción catalítica y, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, ciclo-



403047

- alifáticos, aromáticos ó aralifáticos, en caso dado sustituidos tal como halogenados ó nitrados, por ejemplo, benceno, cloruro metilénico, cloroformo ó nitrometano, derivados de ácido adecuados, tales como alcanos inferior-
5. carboxilatos ó -nitrilos, por ejemplo, acetato de etilo ó acetonitrilo ó amidas de ácidos inorgánicos ú orgánicos, por ejemplo, dimetilformamida ó hexametilfosforoamida, éteres, por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano ó dioxano, cetonas, por ejemplo, acetona ó sulfonas, especial-
10. mente las sulfonas alifáticas, por ejemplo, dimetilsulfona ó tetrametilensulfona, etc, junto con los agentes de reducción químicos, preferentemente no conteniendo éstos disolventes agua alguna. Aquí se trabaja generalmente a temperaturas desde unos -20°C hasta unos 100°C , pudiendose
15. realizar, al emplear agentes de activación muy reactivos, la reacción a temperaturas más bajas.

- Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener en forma en si conocida. Asi se pueden formar las sales de los compuestos de fórmula I, en la que R_2 significa hidrógeno, por ejemplo, mediante tratamiento con compuestos metálicos, tales como sales de metal alcalino de ácido carboxílico adecuado, por ejemplo, la sal sódica del ácido α -etil-caprónico, o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, empleándose preferentemente cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de la sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I se obtienen en la forma usual, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido o un reactivo intercambiador de aniones adecuado. Las sales internas de los com-
- 20.
- 25.



403047

5. puestos de fórmula I, que contienen grupos carboxilo libres, se pueden formar, por ejemplo, por neutralización de sales, tales como las sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones líquidos.

10. Las sales se pueden transformar en la forma usual en los compuestos libres, las sales metálicas y amónicas por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante tratamiento con un medio básico adecuado.

15. Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía de adsorción (cromatografía de columna y de capa delgada) u otros procedimientos de separación adecuados. Los racematos obtenidos se pueden separar en los antípodas en la forma usual, en caso dado después de introducir agrupaciones formadoras de sal adecuadas, por ejemplo, mediante formación de una mezcla de sales diastereoisómeras con agentes formadores de sal ópticamente activos, separación de la mezcla en sales diastereoisómeras y transformación de las sales separadas en los compuestos libres o mediante cristalización fraccionada en disolventes ópticamente activos.

20. El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución según las cuales los compuestos que se obtienen como productos intermedios se emplean como productos de partida y las etapas del procedimiento que faltan se realizan con estos últimos, o el procedimiento se interrum-

25. El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución según las cuales los compuestos que se obtienen como productos intermedios se emplean como productos de partida y las etapas del procedimiento que faltan se realizan con estos últimos, o el procedimiento se interrum-



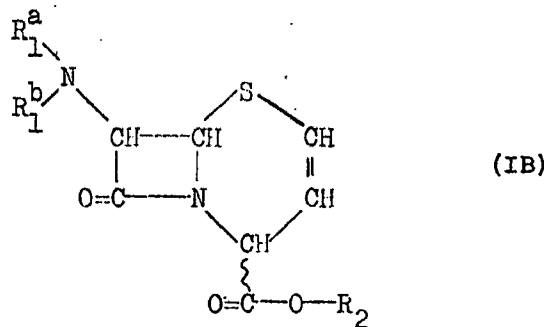
403047

pe en cualquier etapa; además, los productos de partida se pueden emplear en forma de derivados o ser formados durante la reacción.

5. Preferentemente se emplean aquellos productos de partida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos mencionados al principio como especialmente preferentes.

Otro objeto de la presente invención lo forman los compuestos cef-2-em de fórmula

10.



15.

en la que R_1^a , R_1^b y R_2 tienen los significados arriba indicados, especialmente los preferentes y en primer lugar aquellos compuestos de fórmula Ib donde R_1^b significa hidrógeno, R_1^a significa hidrógeno ó un resto acilo de fórmula Ia, donde Ar y R tienen los significados arriba indicados, ó donde R_1^a significa el grupo acilo de fórmula Ia, donde Ar tiene el significado arriba indicado y R representa un grupo amino, que está enlazado con R_1^b , que significa metileno ó isopropileno, y R_2 significa hidrógeno, terc.-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-yodoetilo, 2-bromoetilo, fenacilo, 4-nitrobencilo, ó 4-metoxibencilo, además difenilmetilo 4,4'-dimetoxidifenilmetilo, tritilo

20.

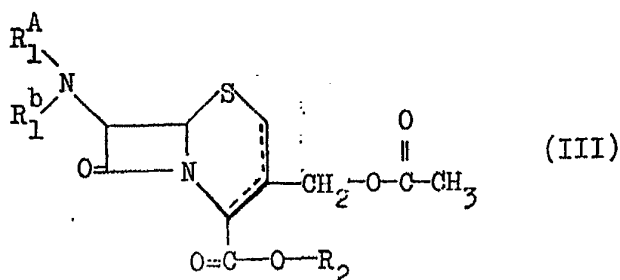
403047



ó bis-(4-metoxi-feniloxi)-metilo ó las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal.

5. Los productos de partida de fórmula II empleados según la presente invención son conocidos ó se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se pueden obtener por ejemplo, los productos de partida de fórmula II según el procedimiento descrito en la publicación de la solicitud de patente holandesa Nr. 68.15631, por ejemplo, transformando en un compuesto cef-2-em ó cef-3-em de

10. fórmula



15. en la que R_2 significa preferentemente hidrógeno, el grupo acetiloximetilo, por ejemplo, mediante hidrólisis en medio débilmente básico, tal como con una solución acuosa de hidróxido de sodio, con un pH de 9-10, ó mediante tratamiento con una esterasa adecuada, tal como una enzima correspondiente Rhizobium tritolii, Rhizobium lupinii, Rhizobium japonicum ó Bacterium subtilis, en el grupo hidroximetilo, oxidando éste a un grupo formilo y, si se desea

20. ó si es necesario, en un compuesto obtenido un átomo de hidrógeno R_2 se sustituye por un resto orgánico adecuado. La oxidación se puede efectuar, por ejemplo, según el procedimiento descrita en la patente USA Nr. 3 351 596,

403047



- es decir, mediante tratamiento con compuestos de metal oxidantes, tales como óxido de metal, por ejemplo, trióxido de cromo ó dióxido de manganeso, además con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona ó, ventajosamente, mediante
5. tratamiento con sulfóxidos alifáticos tales como dialquilo inferior-sulfóxidos, por ejemplo, sulfóxido de dimetiló ó sulfóxidos de alquileo inferior, por ejemplo, sulfóxido de tetrametileno, en presencia de anhídridos carboxílicos alifáticos, por ejemplo, anhídrido acético, preferente-
10. mente empleando un exceso del sulfóxido y una cantidad de anhídrido comparada con el sulfóxido equimolar, y a temperaturas desde unos -50°C hasta unos $+70^{\circ}\text{C}$, si se desea en presencia de un disolvente inerte adicional, tal como benceno ó tolueno.

15. Los productos de partida cef-2-em de fórmula II se pueden obtener también en forma totalmente sintética por ejemplo, según el método descrito en las patentes austriacas Nr. 263 768 y 264 537.

20. Los complejos de metal pesado receptores de monóxido de carbono a emplear en la reacción según la presente invención se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, haciendo reaccionar los haluros de metal pesado correspondientes, tales como cloruro de rodio ó cloruro de iridio, en caso dado en forma de hidratos, con una fosfina, tal como trifenilfosfina, pre-
25. ferentemente con un exceso de una fosfina en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcanol inferior, por ejemplo, etanol y, preferentemente a temperatura más elevada; generalmente se puede obtener el complejo deseado

403047



en forma cristalina.

La invención se describe en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

5. Una solución preparada bajo calentamiento de 1,088 g de 3-formil-7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 150 cc de benceno absoluto se mezcla con 2,0 g de cloruro de tris-trifenilfosfinodio-I; la solución amarillo dorada se tiñe marrón y se agita
10. durante 1 hora a 75 - 80°. Se deja reposar durante 16 horas, se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en una pequeña cantidad de cloruro de metileno; el precipitado cristalino en forma de agujas, amarillo, se separa por filtración, el filtrado
15. se concentra y se cromatografía en 150 g de gel de sílice (desactivado con 5 % de agua y suspendido en una mezcla 1:1 de tolueno y cloruro de metileno). Con la mezcla 1:1 de tolueno y cloruro de metileno se extraen por lavado los productos secundarios apolares entre otros la trifenilfosfina y el 7-fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de
20. difenilmetilo se eluye con cloruro de metileno. El material espumoso, ligeramente marrón, se cristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y dietiléter, diluido con ciclohexano y se obtiene en forma de agujas incoloras, enmarañadas, que después de recrystalizar dos veces en la misma
25. mezcla de disolvente y después de secar durante 18 horas a 35° en alto vacío funden a 163,5-164,5°; $\alpha_D^{20} = +30^\circ$



403047

$\pm 1^\circ$ ($n = 0,968$ en dioxano); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; identificación en luz ultravioleta y con vapor de yodo): $R_f = 0,55$ (sistema tolueno/acetona 4:1), $R_f = 0,35$ (sistema: tolueno/acetona 9:1) y $R_f = 0,40$

5. (sistema: tolueno/acetato de etilo 4:1); espectro de absorción ultravioleta: $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6'100$) y $\lambda_{\min} = 240 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5250$) (en cloruro de metileno) y $\lambda_{\max} = 259 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6050$) y $\lambda_{\min} = 239 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4950$) (en etanol acuoso al 95 %); espectro de absorción infrarrojo: bandas características en $2,90 \mu$, $5,57 \mu$, $5,76 \mu$, $5,91 \mu$, $6,09 \mu$, $6,66 \mu$, $7,13 \mu$, $8,12 \mu$, $8,63 \mu$, $9,07 \mu$, $10,43 \mu$ y $12,22 \mu$ (en cloruro de metileno) y $3,01 \mu$, $5,60 \mu$, $5,82 \mu$, $8,04 \mu$, $6,08 \mu$ (escalón), $6,51 \mu$ y $7,13 \mu$ (en aceite mineral).

El producto de partida se puede obtener como

15. sigue:

Una solución de 11,82 g de sal sódica en bruto del ácido 3-hidroxi-metil-7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxílico (obtenido por desacetilación enzimática de la sal sódica de ácido 3-acetiloximetil-7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxílico con ayuda de un extracto de enzimas purificado de Bacterium subtilis cepa ATCC 6633 y ulterior liofilización de la solución de reacción) en 200 cc de agua se recubre con 400 cc de acetato de etilo y se acidifica con ácido fosfórico acuoso al 20 % a un pH de 2. La fase acuosa se separa y se extrae ulteriormente dos veces, cada una con 150 cc de acetato de etilo.

25. Los extractos orgánicos se lavan 4 veces, cada una con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentran entonces a unos 400 cc. El concentrado se mezcla



403047

- con un exceso de una solución de difenildiazometano en dietiléter, se deja reposar durante 3 horas a temperatura ambiente y después se separa por filtración los cristales granulosos precipitados. El filtrado se concentra a
5. unos 200 cc, se mezcla bajo calor con ciclohexano y después de enfriar a temperatura ambiente se deja reposar a 4°. El 3-hidroximetil-7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo obtenido como precipitado se separa por succión, se lava y se seca; Después de
10. recristalizar en una mezcla de acetona y ciclohexano funde el producto a 176 - 176,5° (sin corregir); $n_D^{20} = 1,5720 \pm 0,0001$ (c = 1,231 en cloroformo); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; demostración con vapor de yodo ó luz ultravioleta a 254 m μ): Rf = 0,27 (sistema cloroformo/acetona 4:1); Rf = 0,20 (sistema: tolueno/acetona 3:1); y Rf = 0,53 (sistema: cloruro de metileno/acetona 6:1).
- 15.

- Una solución de 0,2 g de 4-hidroximetil-7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo
20. en 5 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto y 5 cc de anhídrido acético se deja reposar durante 5 horas en la oscuridad a temperatura ambiente. La solución de reacción marrón verdosa se evapora en alto vacío hasta sequedad, el residuo se mezcla con tolueno y la solución se vuelve a evaporar hasta sequedad. El producto en bruto se recoge en
25. cloruro de metileno y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y la solución se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en una columna de



403047

- 10 g de gel de sílice (adición de 5 % de agua). El 3-formil-7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo se eluye con cloruro de metileno. Las fracciones unitarias según el cromatograma de capa delgada
5. se disuelven en cloruro de metileno y bajo calor se mezcla con ciclohexano con lo que se forma un precipitado gelatinoso. Este se separa por filtración, se lava con dietiléter y pentano y se seca en el filtro en vacío. El polvo amarillo claro así obtenido funde a 123 - 125° (sin corregir).
10. Para el análisis se seca el producto en alto vacío durante 20 horas a temperatura ambiente; éste contiene según el espectro de resonancia nuclear aún aproximadamente 1/5 moles de ciclohexano; espectro infrarrojo: bandas características en 2,90 μ , 3,39 μ , 5,54 μ , 5,77 μ , 5,91 μ (escalón), 5,97 μ , 6,22 μ , 6,68 μ , 7,28 μ y 8,16 μ (en cloruro de metileno), y en 3,02 μ , 5,54 μ , 5,77 μ , 5,89 μ , 6,02 μ , 6,23 μ , 6,50 μ y 8,02 μ ; espectro de absorción ultravioleta en etanol al 95 %: $\lambda_{max} = 310 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 9'250$) y $\lambda_{min} = 255 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4'950$); cromatograma de capa delgada
15. (gel de sílice; revelado con vapor de yodo ó demostración en luz ultravioleta a 254 m μ): Rf = 0,75 (sistema: acetato de etilo/tolueno 1:1).
- 20.

Ejemplo 2

25. Una solución de 1,05 g de 3-formil-7 β -fenilacetilamino-cef-2-em-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 250 cc de benceno desgasificado absoluto se mezcla bajo argon con 1,87 g de cloruro de tris-trifenilfosfin-rodio.



403047

- La solución de reacción se deja reposar, después de calentar durante 2 horas a 70° y 5 1/2 horas a temperatura de reflujo, durante 16 horas. El precipitado fino se separa por filtración, el filtrado se gasifica con monóxido de carbono, se evapora hasta sequedad y el residuo se recoge en poco cloruro de metileno. Después de reposar durante 20 minutos a 4° se separa por filtración el precipitado amarillo limón, que contiene el cloruro de bis-trifenilfosfin-carbonilrodio, se lava con pentano y se seca. Las lejías madre se evaporan hasta sequedad bajo presión reducida y se cromatografía en 75 g de gel de sílice. El 7β -fenilacetilamino-cef-2-em-4α -carboxilato de difenilmetilo amorfo, puro según el cromatograma de capa delgada, se eluye con una mezcla 4:1 de tolueno y cloruro de metilo; con una mezcla 3:7 de tolueno y cloruro de metileno se eluye el producto de partida sin variar.
- 5.
- 10.
- 15.

- El producto de análisis del 7β -fenilacetilamino-cef-2-em-4α -carboxilato de difenilmetilo se vuelve a purificar mediante cromatografía en gel de sílice, se liofiliza en dioxano y se seca durante 30 horas en alto vacío a temperatura ambiente; cromatograma de capa delgada (placas; reveladas con vapor de yodo; identificación con luz ultravioleta con 254 m/μ): Rf = 0,53 (sistema: tolueno/acetona 4:1), Rf = 0,75 (sistema: tolueno/acetona 2:1), Rf = 0,73 (sistema: tolueno/acetato de etilo 1:1), Rf = 0,56 (sistema: tolueno/acetato de etilo 2:1) y Rf = 0,36 (sistema: tolueno/acetato de etilo 4:1); espectro de absorción ultravioleta: λ_{max} = 248 m/μ (ε = 5200) y λ_{min} = 242 m/μ (ε = 5050) (en etanol acuoso al 95 %) y λ_{max} =
- 20.
- 25.

403047



- 247 m μ (ϵ = 5300) y λ_{\min} = 243 m μ (ϵ = 5'250) (en cloruro de metileno); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro de metileno): bandas características en 4,92 μ , 5,62 μ , 5,72 μ , 5,93 μ , 6,23 μ , 6,64 μ , 6,68 μ , 6,88 μ , 7,16 μ , 7,58 μ , 8,14 μ , 8,35 μ , 8,50 μ , 8,65 μ y 10,18 μ .

El producto de partida se puede obtener como sigue:

- Una suspensión de 3,40 g de ácido 3-acetiloximetil-7 β -fenilacetilamino-cef-2-em-4 α -carboxílico en 70 cc de agua destilada se mezcla bajo agitación con un vibromezclador hasta un pH de 7,3 con solución acuosa 1-n de hidróxido de sodio. La solución se calienta en el baño provisto de termostato a 35 $^{\circ}$ y se mezcla con 0,4 g del liofilizado de células de *Bacillus subtilis* ATCC 6633 en 3 cc de agua. El pH se mantiene constante mediante adición de solución acuosa 1-n de hidróxido de sodio en 7,4; después de aproximadamente 2 1/2 horas se ha logrado la mitad del consumo teórico de hidróxido de sodio. Se deja terminar de reaccionar hasta que ya no se consuma más. Se deja lejía y el pH de la solución de reacción no varíe tampoco de dejar reposar durante varias horas a temperatura ambiente. Se recubre con 300 cc de acetato de etilo enfriado bajo buena agitación se acidifica con ácido fosfórico acuoso 5-molar a un pH de 2,0. La fase acuosa se satura después de la separación de las capas con cloruro de sodio y se extrae con dos ulteriores porciones, cada una de 250 cc de acetato de etilo frío. Las fases orgánicas reunidas se lavan 5 veces, cada una con 50 cc de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre



403047

5. sulfato de sodio y se evapora. El residuo se compone de ácido 3-hidroximetil-7 β -fenilacetilamino-cef-2-em-4 α -carboxílico, cromatograficamente unitario, que después de recrystalizar varias veces en una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano en forma de cristales blancos en forma de agujas funde a 156 - 156,5°.

10. Una solución de 2,79 g de ácido 3-hidroximetil-7 β -fenilacetilamino-cef-2-em-4 α -carboxílico en 85 cc de dioxano absoluto se mezcla con 2,29 g de 2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona. La mezcla de reacción clara se deja reposar durante 20 horas a 45° y después se mantiene durante 2 horas a unos 5°. La 2,3-dicloro-5,6-dician-hidroquinona precipitada en forma de plaquitas cristalinas se separa por filtración, el filtrado se evapora bajo presión reducida hasta sequedad, el residuo se recoge en poco acetato de etilo y la solución se filtra. La solución de acetato de etilo diluida a 240 cc se extrae bajo enfriamiento una vez con 120 cc y dos veces cada una con 90 cc de una solución acuosa 0,5 molar de hidrogenofosfato potásico. Las fases acuosas se lavan ulteriormente con dos porciones de 150 cc de acetato de etilo cada una, se recubre con 250 cc de acetato de etilo enfriado con hielo y el pH se ajusta a 2,1 bajo buena agitación con ácido fosfórico concentrado. La fase acuosa se separa, se satura con cloruro de sodio y se extrae con 150 cc y 130 cc de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan 4 veces, cada una con 70 cc de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene así un producto amorfo, casi

15.

20.

25.



403047

- unitarios según el cromatograma de capa delgada, que se cromatografía en 180 g de gel de sílice. Con una mezcla 4:1 de cloruro de metileno y acetato de etilo se eluye el ácido 3-formil-7 β -fenilacetilamino-cef-2-em-4 α -carboxílico puro según el cromatograma de capa delgada;
5. cromatograma de capa delgada (placas de gel de sílice):
Rf = 0,39 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75:7,5:21), Rf = 0,27 (sistema: n-butanol/etanol/agua 40:10:50) y Rf = 0,53 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 40:10:40).
10. De las fracciones impuras se puede aislar mediante repetida cromatografía en columna una cantidad ulterior del producto puro. La sustancia cristaliza en una mezcla de metanol y cloruro de metileno bajo inclusión de metanol, p.f. 137,5-138,5 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = + 580 \pm 1^{\circ}$ (c = 1,168 % en dioxano); espectro de absorción ultravioleta (en 95 % etanol): $\lambda_{\max} = 288 \text{ m}\mu$ ($\xi = 18'850$) y $\lambda_{\min} = 246 \text{ m}\mu$ ($\xi = 2'075$).
15. Una solución de 10 g de ácido 3-formil-7 β -fenilacetilamino-cef-2-em-4 α -carboxílico en 250 cc de una mezcla 4:1 de dioxano y metanol se mezcla con una solución de 1,5 moles-equivalentes de difenildiazometano en ciclohexano. Después de 2 horas a temperatura ambiente se evapora la solución rojo-violeta bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se disuelve en cloruro de metileno caliente; la solución se diluye bajo calor con ciclohexano y se obtiene el 3-formil-7 β -fenilacetilamino-cef-2-em-4 α -carboxilato de difenilmetilo en rendimiento prácticamente cuantitativo en forma de finas agujas enmarañadas, incoloras, p.f. 175,5-176 $^{\circ}$ (sin corre-
- 20.
- 25.



403047

- gir, descomposición); $[\alpha]_D^{20} = + 513^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,084 en cloroformo); cromatograma de capa delgada en gel de sílice: (f = 0,35 (sistema: tolueno/acetona 80:20) y Rf = 0,58 (sistema: tolueno/acetona 65:35); espectro de absorción ultravioleta (en etanol al 95 %): $\lambda_{\max} = 289 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 20'200$) y $\lambda_{\min} = 245 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 2'100$); espectro de absorción infrarrojo: bandas características en 2,92 μ , 3,53 μ , 5,59 μ , 5,72 μ , 5,91 μ , 6,34 μ , 6,61 μ y 6,67 μ (en cloruro de metileno) y en 3,00 μ , 5,63 μ , 5,76 μ , 5,95 μ (bandas dobles), 5,99 μ , 6,07 μ y 6,58 μ (en aceite mineral).

Ejemplo 3

- Una solución de 1,67 g de 3-formil-7 β -(D-5-difenilmetoxicarbonil)-5-ftalimido-n-valeroil-amino)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 220 cc de benceno absoluto, desgasificado, se mezcla con 1,86 g de cloruro de tris-trifenilfosfinrodio-I y bajo una atmósfera de argón se calienta durante 2 horas a 70° y durante 6 horas a temperatura de reflujo. Se enjuaga con monóxido de carbono, se evapora hasta sequedad y el residuo se recoge en cloruro de metileno. El cloruro de bir-trifenilfosfin-carbonilorodio-I amarillo se separa por filtración y el filtrado se cromatografía en una columna de 150 g de gel de sílice. El 7 β -(D-5-difenilmetoxicarbonil)-5-ftalimido-n-valeroil-amino)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, puro según el cromatograma de capa delgada, se eluye con cloruro de metileno, conteniendo 3-4% de acetato de metilo



403047

- y se liofiliza en dioxano; cromatograma de capa delgada (placas de gel de sílice; demostración con vapor de yodo): Rf = 0,62 (sistema: tolueno/acetona 4:1); Rf = 0,80 (sistema: tolueno/acetona 2:1) y Rf = 0,79 (sistema: tolueno/acetato de etilo 2:1).
- 5.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

- Una suspensión de 20,0 g de ácido 3-acetiloximetil-7 β -(D-5-carboxi-5-ftalimido-n-valeroil-amino)-cef-3-em-4-carboxílico en 400 cc de agua destilada se mezcla con 71 cc de una solución acuosa 1-n de hidróxido de sodio. La solución formada se agita, después de agregar 0,4 g de la acetilesterasa de Bacillus subtilis ATCC 6633 durante 20 horas a 37° bajo mantenimiento constante de un pH de 7,3; el ácido acético que se libera durante la saponificación enzimática se neutraliza con 32 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido de sodio. Terminada la reacción se agrega acetato de etilo y, bajo enfriamiento a 0° y agitación, se agrega ácido fosfórico acuoso al 20 % hasta un pH de 2,3. La fase acuosa se satura con cloruro de sodio y se extrae ulteriormente aún tres veces con 300 cc de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se evapora.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- El ácido 7 β -(D-5-carboxi-5-ftalimido-n-valeroil-amino)-3-hidroximetil-cef-3-em-4-carboxílico en bruto así obtenido se recoge en 320 cc de dioxano y 80 cc de metanol, se mezcla en porciones con 18 g de difenildiazometano y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La so-



403047

- lución se evapora hasta sequedad y se digiere dos veces con 400 cc de dietiléter. El residuo se disuelve en benceno y se cromatografía en 200 g de gel de sílice lavado con ácido (cromatografía de columna; diámetro de columna: 4,15 cm); se extraen fracciones de cada vez 100 cc. Se lava con 300 cc de benceno, y acetato de etilo y 300 cc de una mezcla 5:5 de benceno y acetato de etilo; estas fracciones se desechan. Con los siguientes 400 cc de la mezcla 5:5 de benceno y acetato de etilo se eluye el
5. 7 β -(D-5-difenilmetoxicarbonil-5-ftalimido-n-valeroil-amino)-3-hidroximetil-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, después de recrystalizar en una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano funde a 113 - 115°; $\alpha_D^{20} = + 5^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,131 en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol al 95 %): $\lambda_{max} = 259 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 9'100$) y $\lambda_{infl.} = 241 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 14'600$); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; revelado con yodo): Rf = 0,11 (sistema: tolueno/acetona 4:1).
10. Una solución de 0,77 g de 7 β -(D-5-difenilmetoxicarbonil-5-ftalimido-n-valeroil-amino)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 15 cc de dulfóxido de dimetilo absoluto y 15 cc de anhídrido acético se deja reposar durante 6 horas en la oscuridad a temperatura ambiente. La mezcla de reacción amarillo-marrón se evapora hasta sequedad en alto vacío bajo adición de tolueno absoluto. El residuo se purifica cromatográficamente en 50 veces su cantidad de gel de sílice. el 7 β -(5-D-difenilmetoxicarbonil-5-ftalimido-n-valeroil-amino)-3-formil-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo amorfo, puro según el
- 15.
- 20.
- 25.

403047



- cromatograma de capa delgada se eluye con cloruro metilénico conteniendo 2 - 3 % de acetato de metilo; las fracciones unitarias se reunen, se liofiliza en dioxano y se seca en alto vacío: espectro de absorción infrarrojo (en cloruro de metileno): bandas características en 2,90 μ , 5,55 μ , 5,62 μ , 5,74 μ , 5,81 μ , 5,89 μ , 5,93 μ , 6,23 μ , 6,68 μ , 7,20 μ , 8,16 μ , 8,47 μ y 9,15 μ ; cromatograma de capa delgada (gel de sílice: demostración con vapor de yodo ó luz ultravioleta $\lambda_{254} \text{ m}\mu$): Rf = 0,63 (sistema: tolueno/acetona 4:1); Rf = 0,84 (sistema: tolueno/acetona 2:1) y Rf = 0,82 (sistema: tolueno/acetato de etilo 1:1).

Ejemplo 4

- Una solución de 1,25 g de cristaliza en bruto de 3-formil-7 β -/N-terc.-butiloxicarbonil-D-(α)-fenilglicil/-amino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 250 cc de benceno absoluto, desgasificado, se mezcla con 1,86 g de cloruro de tris-trifenilfosfin-rodio-I. La solución de reacción se calienta bajo una atmósfera de argón durante 2 horas a 70° y durante 5 1/2 horas a temperatura de reflujo. Después de unos 30 minutos se separa un precipitado finamente cristalino que se vuelve a disolver en el transcurso de unas 3 horas. Terminada la reacción se enjuaga durante 10 - 15 minutos con monóxido de carbono y se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en poco cloruro de metileno y se deja reposar durante 1 hora a unos 4°. El cloruro de bis-trifenilfosfin-carbonil-rodio-I cristalino, amarillo limón, se separa por filtra-



403047

- ción, se lava con cloruro de metileno frío y se seca. El filtrado y las soluciones de lavado se evaporan y se purifican mediante cromatografía de columna en gel de sílice (adición de un 10 % de agua). El 7^β -/N-terc.-butiloxi-
5. carbonil-D-(α)-fenilglicil/-amino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo cromatográficamente puro se eluye con cloruro de metileno puro; demostración sobre placas de gel de sílice. Sistema: tolueno/acetona 4:1 y tolueno/acetato de etilo 2:1. El producto cristaliza en una mezcla
10. de cloruro de metileno, dietiléter y ciclohexano en forma de agujas incoloras y funde a 126-128° (sin corregir); se observa una fusión clara a 145°; $[\alpha]_D^{20} = -40^{\circ} \pm 40^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,081 en cloroformo); cromatograma de capa delgada (placas de gel de sílice; identificación con vapor de yodo): Rf = 0,39 (sistema: tolueno/acetona 19:1), Rf = 0,56 (sistema: tolueno/acetona 14:1) y Rf = 0,61 (sistema: tolueno/acetato de etilo 2:1); espectro de absorción ultravioleta (en etanol al 95 %): $\lambda_{\max} 255 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5750$) y $\lambda_{\min} = 238 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4950$); espectro de absorción infrarrojo: bandas características en 2,89 μ , 2,97 μ , 5,62 μ , 5,77 μ , 5,83 μ , 5,89 μ , 6,11 μ , 6,45 μ , 6,69 μ , 7,30 μ , 7,72 μ , 8,18 μ , 8,56 μ , 9,52 μ , 9,71 μ , 10,36 μ , 13,19 μ , 13,71 μ y 14,36 μ (en aceite mineral) y en 2,70 μ , 2,91 μ , 5,58 μ , 5,78 μ , 5,82 μ (escalón),
20. 5,88 μ , 6,09 μ , 6,61 μ (escalón) y 6,69 μ .
- 25.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

Una suspensión de 4,0 g de ácido 3-acetiloximetil-7^β -/N-terc.-butiloxicarbonil-D-(α)-fenilglicil/-



403047

- amino-cef-3-em-4-carboxílico en 50 cc de agua se mezcla con 7,7 cc de una solución acuosa 1-n de hidróxido de sodio. La solución clara se trata con 0,1 g de esterasa purificada de Bact. subtilis cepa ATCC 6633 (vease patente inglesa 1 080 904). Se agita a 35° y el pH de la solución de reacción se mantiene mediante adición de solución acuosa 0,5-n de hidróxido sódico en 7,3; después de consumir 14,4 cc de una solución acuosa 0,5-n de hidróxido sódico ha terminado la reacción (unas 5 horas). La solución de reacción se ajusta con ácido fosfórico acuoso 5-molar a un pH de 6,5, se calrifica con carbón activo, después se recubre con unos 120 cc de acetato de etilo y bajo agitación se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 5-molar a un pH de 2,2. La solución enfriada con hielo se satura con cloruro de sodio y las fases se separan; la fase acuosa se extrae ulteriormente 2 veces, cada una con 100 cc de acetato de etilo y se desecha. Los extractos orgánicos se lavan 4 veces, cada una con 30 cc de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca brevemente sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Después de filtrar se mezcla la solución así obtenida del ácido 3-hidroxi-metil-7/3 -/N-terc.-butiloxi-carbonil-D-(α)-fenilglicil/-amino-cef-3-em-4-carboxílico con un exceso de difenildiazometano en ciclohexano y se deja reposar durante 45 minutos a temperatura ambiente. La solución aún ligeramente teñida de rojizo se concentra por evaporación a un volumen de unos 200 cc, se mezcla con dietiléter y se deja reposar durante 16 horas a unos 4°. El cristalizado incoloro que aquí se precipita se separa

25.



por filtración y se lava en frío con dietiléter y se seca en el secador de vacío. El 3-hidroxi-metil-7(3)-(N-terc.-butiloxicarbonil-D-(α)-fenilglicil)-amino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo cristalino, así obtenible, se descompone a 128°. La lejía madre evaporada contiene una cantidad ulterior del producto que se puede aislar mediante cromatografía en columna con gel de sílice.

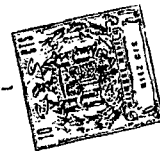
5. Una solución de 11,5 g de 3-hidroxi-metil-7(3)-(N-terc.-butiloxicarbonil-D-(α)-fenilglicil)-amino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 150 cc de sulfóxido de dimetilo se mezcla con 100 g de anhídrido de ácido benzóico y se deja reposar en la oscuridad durante 5 horas a 20°. La mezcla de reacción teñida en naranja-marrón se lava tres veces, cada una con 1500 cc de éter de petróleo (la solución de éter de petróleo se desecha) y la solución de sulfóxido de dimetilo se vierte bajo agitación en una mezcla de 1000 cc de dietiléter, 500 cc de una solución acuosa al 10 % de hidrogenofosfato dipotásico y unos 300 g de hielo. Después de agitar bien se separa la fase acuosa y se extrae ulteriormente 2 veces, cada una con 500 cc de dietiléter. Los extractos orgánicos reunidos se lavan consecutivamente con 2 porciones, cada una de 500 cc de una solución acuosa al 5 % de hidrogenofosfato dipotásico, con 500 cc de agua y dos veces, cada una con 500 cc de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. El residuo oleaginoso se digiere tres veces, cada una con 500 cc de éter de petróleo. La fase de éter de petróleo se desecha; el residuo se disuelve
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

403047



- en unos 60 cc de dietiléter y se mantiene durante 16 horas a 0°. Los cristales teñidos débilmente beige se separan por filtración, se lava con la mezcla enfriada de dietiléter y pentano y se seca. El cristaliza en bruto así
5. obtenible, p.f. 177 - 178° (descomposición; sin corregir) contiene el 3-formil-7β-(N-terc.-butiloxicarbonil-D-α - fenilglicil)-amino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo y se sigue empleando sin ulterior limpieza como producto de partida.
10. Las lejías madre contienen una cantidad ulterior del 3-formil-7β-(N-terc.-butiloxicarbonil-D-α - fenilglicil)-amino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo deseado y se purifica por cromatografía en columna con aproximadamente 40 veces su cantidad de gel de sílice
15. (adición de un 10 % de agua); el producto se eluye con mezclas 8:2 y 9:1 de cloruro de metileno y tolueno. El preparado de análisis se cristaliza en una mezcla de cloruro de metileno, dietiléter y ciclohexano y se seca durante 18 horas en alto vacío a 35°; los cristales incoloros funden bajo descomposición a 181,5 - 183° (sin corregir);
20. $[\alpha]_D^{20} = -175^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,029 % en cloroformo); cromatografía de capa delgada (gel de sílice; demostración con vapor de yodo): Rf = 0,66 (sistema: tolueno/acetato de etilo 2:1); espectro de absorción ultravioleta (cloruro de metileno): $\lambda_{\max} = 292 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 13'900$) y $\lambda_{\min} = 242 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 3'500$); espectro de absorción infrarrojo: bandas características en 2,92 μ , 5,54 μ , 5,78 μ , 5,88 μ , 5,97 μ , 6,22 μ , 6,68 μ , 7,28 μ , 8,15 μ , 8,59 μ , 9,14 μ , 9,49 μ , 9,98 μ y 14,58 μ (en cloruro de metileno) y en 2,98 μ , 3,02 μ ,
- 25.

403047



5,56 μ , 5,83 μ , 5,92 μ , 5,98 μ , 6,28 μ , 6,55 μ , 7,98 μ ,
8,50 μ , 9,14 μ y 9,44 μ .

Ejemplo 5

- Una solución de 0,566 g de 7 β -fenilacetilamino-
cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 2,5 cc de anisol
y 10 cc de ácido trifluoracético se deja reposar durante
20 minutos a temperatura ambiente y después deseca varias
veces bajo adición de tolueno hasta retirar totalmente
el ácido trifluoracético. El residuo se recoge en acetato
de etilo y solución acuosa 0,5-molar de hidrogenofosfato
dipotásico y las fases se separan. La solución acuosa
se lava dos veces con acetato de etilo y la solución
orgánica dos veces con solución acuosa 0,5-molar de hidro-
genofosfatodipotásico. Las soluciones acuosas reunidas
se recubren con acetato de etilo fresco y se acidifican
con ácido fosfórico acuoso al 20 %. Se extrae con acetato
de etilo, la solución orgánica se lava con una solución
acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato
de magnesio y se evapora bajo presión reducida hasta se-
quedad. El residuo se cromatografía en 50 veces su can-
tidad de gel de sílice (lavado con ácido clorhídrico
concentrado) y el ácido 7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-
carboxílico, se eluye con cloruro de metileno conteniendo
10-20 % de acetato de metilo, Las fracciones unitarias
según el cromatograma de capa delgada se cristalizan en
una mezcla de acetato de metilo y ciclohexano; los cris-
tales incoloros funden a 190 - 191 $^{\circ}$; cromatograma de capa



403047

5. delgada (gel de sílice; revelado con vapor de yodo ó identificación bajo luz ultravioleta): $R_f = 0,58$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75:7,5:21), $R_f = 0,265$ (sistema: n-butanol/etanol/agua 40 :10:50), $R_f = 0,53$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 40:10:40), $R_f = 0,43$ (sistema: acetato de etilo/piridina/ácido acético/agua 62:21:6:11) y $R_f : 0,43$ (sistema: acetato de etilo/n-butanol/piridina/ácido acético/agua 42:21:21:6:10).

Ejemplo 6

10. Una solución de 0,485 g de 7 β -fenilacetilaminocef-2-em-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 15 cc de cloruro de metileno absoluto se enfría en el baño de hielo a 0° y se mezcla con 0,190 g de ácido 3-cloro-perbenzóico purificado. La solución clara se deja reposar durante 1
15. hora a temperatura ambiente, se diluye con 10 cc de cloruro de metileno y se extrae consecutivamente cada vez con dos porciones de una solución acuosa al 5 % de hidrogenosulfito de sodio, un tampón acuoso 0,5-molar de hidrogenofosfato dipotásico y agua destilada; las fases acuosas se extraen
20. ulteriormente con poco cloruro de metileno y se desechan. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio y se concentra a un volumen pequeño. Después de agregar dietiléter y poco ciclohexano bajo calor se precipita el
25. 1-óxido del 7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo como cristalizado incoloro voluminoso, p.f. 192 - 200° (descomposición). Tanto el cristalizado como también las lejías madres contienen, según el cromatograma



403047

de capa delgada placas de gel de sílice; sistema: tolueno/acetona 4:1 aún una pequeña cantidad de producto de partida.

- El producto se cromatografía en 25 g de gel de sílice. Con una mezcla 4:1 de cloruro de metileno y acetato de metilo se aísla una pequeña cantidad de producto de partida invariado mientras que con mezclas 9:1 y 6:1 de cloruro de metileno y acetato de metilo se eluye el
5. 1-óxido de 7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-carboxilato de difenilmetilo. El producto cristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y dietiléter en forma de aglomerados esféricos que después de secar en alto vacío a 35° durante 17 horas funden bajo descomposición a 198 - 202° (sin corregir); $[\alpha]_D^{20} = +112^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 0,667 en cloroformo);
10. cromatograma de capa delgada (gel de sílice; revelado con vapor de yodo): Rf = 0,08 (sistema: tolueno/acetato de etilo 2:1), Rf = 0,17 (sistema: tolueno/acetato de etilo 1:1), Rf = 0,20 (sistema: tolueno/acetona 4:1) y Rf = 0,57 (sistema: cloruro de metileno/acetona 6:1);
15. absorción ultravioleta (etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6'860$) y $\lambda_{\min} = 240 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 3'930$);
20. espectro de absorción infrarrojo: bandas características en 2,93 μ , 5,54 μ , 5,77 μ , 5,92 μ , 6,09 μ , 6,68 μ , 7,15 μ , 8,13 μ , 8,69 μ , 9,10 μ , 9,62 μ , 9,84 μ , 10,18 μ y 10,23 μ (en cloruro de metileno) y en 3,02 μ , 5,53 μ , 5,83 μ , 6,06 μ , 6,11 μ , 6,52 μ , 7,13 μ , 7,76 μ , 7,88 μ , 8,57 μ , 9,69 μ y 10,44 μ (en aceite mineral).
- 25.

403047



Ejemplo 7

- Una solución de 0,50 g de 1-óxido del 7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 10 cc de dimetilformamida desgasificado se enfría bajo
5. nitrógeno a unos -30° , después se mezcla con 0,7 cc (1,1 g) de tricloruro de fósforo y se agita durante 20 minutos a -20° a -25° . La solución de reacción se diluye con 30 cc de cloruro de metileno y se agita con 50 cc de solución acuosa 1-molar enfriada con hielo de hidrogenofosfato
10. dipotásico. La fase acuosa se separa y se extrae ulteriormente con 30 cc de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se lava dos veces, cada una con 30 cc de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. El residuo oleaginoso, que contiene
15. dimetilformamida, se mezcla bajo calor con unos 40 cc de dietiléter y poco ciclohexano, formandose entonces agujas enmarañadas finas. Se deja reposar a 4° se separa por filtración y se lava con una mezcla de dietiléter y pentano. El 7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo así obtenido funde a $163 - 164^{\circ}$ (sin corregir).
- 20.

Ejemplo 8

- Una solución de 0,50 g de 7 β -fenilacetilamino-cef-2-em-4 α -carboxilato de difenilmetilo amorfo en 25 cc
25. de piridina absoluta se deja reposar durante 17 horas en la oscuridad bajo nitrógeno. La piridina se retira bajo



403047

- presión reducida, el residuo se mezcla varias veces con tolueno absoluto y nuevamente se evapora hasta sequedad. El residuo vidrioso, prácticamente incoloro, que según el cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema tolueno/acetato de etilo 4:1 ó tolueno/acetona 9:1) se compone casi exclusivamente de 7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, valores Rf 0,35 ó bien 0,39 y que contiene solamente huellas de producto de partida Rf = 0,31 ó bien 0,35 se disuelve en poco cloruro metilénico y bajo calor se mezcla con dietiléter y ciclohexano. El 7 β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo deseado cristaliza en forma de agujas enmarañadas finas que funde a 162,5-164°. El producto de análisis se vuelve a cristalizar en la misma mezcla de disolventes y se seca durante 18 horas en alto vacío a 35°, P.f. 163,5-164,5° (sin corregir).
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 9

- Una solución de 1,65 g de 7 β -(D-5-difenilmetoxicarbonil-5-ftalimido-n-valeroilamino)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo amorfo, caso incoloro, en 100 cc de cloruro de metileno absoluto se enfría bajo agitación con nitrógeno a unos -20° y consecutivamente se mezcla con 1,93 cc de piridina absoluta y 15,8 cc de una solución al 8 % de pentacloruro de fósforo en cloruro de metileno absoluto. Después de dejar reposar durante 1 hora a -5 a -10° se enfría la solución débilmente teñida amarillo-marrón a
- 20.
- 25.

403047



- menos de -20° y bajo buena agitación se agregan 13,4 cc de metanol absoluto de manera que la temperatura interior no sobrepase los -10° . Se deja reaccionar durante 1 hora a ésta temperatura durante 1 hora a temperatura ambiente antes de que bajo fuerte agitación se agreguen unos 20 cc de una solución acuosa 1-molar de hidrogenofosfato de potasio. La mezcla bifásica se mezcla, gota a gota, con ácido fosfórico acuoso 5-molar hasta un pH de 2,0. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente se separan las fases, la fase acuosa se extrae ulteriormente dos veces, cada una con 35 cc de cloruro de metileno y se desecha. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio y se libera bajo presión reducida del disolvente.
5. El residuo oleaginoso se cromatografía en 100 g de gel de sílice (adición de 5 % de agua). El 7 β -amino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo incoloro se eluye con cloruro de metileno, conteniendo 2-3 % de acetato de metilo y se cristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y dietiléter, p.f. $152,5-154^{\circ}$ (sin corregir); $n_D^{20} = 1,53^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 0,981$ en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol al 95 %): $\lambda_{max} = 255 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5'500$) y $\lambda_{min} = 236 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4'650$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro de metileno): bandas características en $2,91 \mu$, $5,61 \mu$, $5,78 \mu$, $6,11 \mu$, $7,14 \mu$, $8,14 \mu$, $8,29 \mu$, $9,14 \mu$ y $9,83 \mu$.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



403047

Ejemplo 10

5. Una solución de 19,50 g de 7β -[N-terc.-butil-oxycarbonil-D-(α)-fenilglicil]-amino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en una mezcla de 200 cc de ácido trifluoracético y 4 cc de anisol se deja reposar durante 10 minutos a 20°. Después de agregar 200 cc de tolueno absoluto se evapora la mezcla de reacción a presión reducida hasta sequedad. El residuo se digiere con unos 300 cc de dietiléter y se filtra. El precipitado pulverulento incoloro se lava intensamente con dietiléter y se seca en vacío a la trompa de agua; se obtiene así la sal del ácido 7β -[D-(α)-fenilglicil]-amino-cef-3-em-4-carboxílico con ácido trifluoracético.

15. El producto de arriba se disuelve en 70 cc de una mezcla 6:3:1 de metanol, dietiléter y agua y bajo enfriamiento se mezcla a 0° a 5° con una solución al 50 % (v/v) de trietilamina en la misma mezcla de disolventes hasta que se haya alcanzado un pH de 4,5. La suspensión así resultante se filtra después de 2 horas a 0-5°. El precipitado fino, blanco se lava con poca mezcla de disolvente enfriada con hielo de la composición de arriba y a fondo con cloruro de metileno y dietiléter y se seca. Después de un secado adicional durante 16 horas en alto vacío a temperatura ambiente y sobre pentóxido de fósforo se obtiene el ácido 7β -[D-(α)-fenilglicil]-amino-cef-3-em-4-carboxílico en forma zwitteriónica, p.f. 178-179,5° (descomposición; sin corregir); $[\alpha]_D^{20} = +116^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,864 solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio en 0,1-n).

403047



- cromatograma de capa delgada (gel de sílice; demostración con luz ultravioleta, 254μ ó ninhidrina): $R_f = 0,30$ (sistema: n-butanol-ácido acético/agua 67:10:23), $R_f = 0,61$ (sistema: isopropanol/ácido fórmico/agua 77:4:19) y
5. $R_f = 0,13$ (sistema: acetato de etilo/n.butanol/piridina/ácido acético/agua 42:21:21:6:10); espectro de absorción ultravioleta (en agua): $\lambda_{max} = 253 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4'950$) y $\lambda_{min} = 277 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4'550$); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en $2,83 \mu$,
10. $3,10 \mu$, $3,25 \mu$ (escalón), $3,78 \mu$, $5,59 \mu$, $5,90 \mu$, $6,10 \mu$ (escalón), $6,38 \mu$, $7,05 \mu$, $7,35 \mu$, $7,77 \mu$, $7,98 \mu$, $8,32 \mu$, $8,50 \mu$, $8,82 \mu$, $10,08 \mu$, $12,15 \mu$, $13,20 \mu$, $13,66 \mu$, $13,90 \mu$ y $14,33 \mu$.

- Las lejías madre se mezclan con unos 20 cc
15. de etanol y se dejan reposar durante 16 horas a $0-5^\circ\text{C}$. Los cristales teñidos débilmente beige se separan por filtración, se lava con etanol frío y con dietiléter y se secan en vacío a la trompa de agua. El bicristalizado débilmente teñido es según el cromatograma de capa delgada
20. idéntico al producto de arriba.

Ejemplo 11

- En forma análoga se pueden obtener, mediante selección de los productos de partida adecuados y, en caso
- dado, después de ulterior transformación los siguientes
25. compuestos:
- 7β -fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de di-(4-metoxifenil)-metilo; 7β -feniloxiacetilamino-cef-3-em-

403047



- 4-carboxilato de bencilo; ácido 7β -feniloxiacetilamino-
cef-3-em-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel
de sílice): $R_f = 0,4-0,5$ (sistema: n-butanol/ácido acético/
agua 75:7,5:21); ácido 7β -(β -tienilacetil-amino)-cef-
5. 3-em-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel
de sílice): $R_f = 0,5-0,6$ (sistema: n-butanol/piridina/
ácido acético/agua 38:24:8:30); espectro de absorción ul-
travioleta (en solución acuosa 0,1-molar de hidrogenocar-
bonato de sodio): λ_{max} a 237 m μ ; espectro de absorción
10. infrarrojo (en aceite mineral); bandas características en
5,62 μ . El ácido 7β -(1-tetrazolilacetil-amino)-cef-3-
em-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de
sílice): $R_f 0,4-0,5$ (sistema: n-butanol/piridina/ácido
acético/agua 42:24:4:30); espectro de absorción ultravio-
15. leta (en metanol): λ_{max} a 255 m μ ; ácido 7β -(1-metil-2-
imidazoliltio-acetil)-amino-cef-3-em-4-carboxílico,
cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f = 0,3 -$
0,4 (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 42:
24:4:30); espectro de absorción ultravioleta (en metanol):
20. λ_{max} a 252 m μ ; 7β -(α -fenil- α -2,2,2-tricloroetoxicar-
boniloxi-acetilamino)-cef-3-em-4-carboxilato de difenil-
metilo; ácido 7β -(α -hidroxi- α -fenilacetil-amino)-cef-
3-em-4-carboxílico; ácido 7β -(4-piridiltioacetil-amino)-
cef-3-em-4-carboxílico, amorfo; cromatograma de capa delga-
da (gel de sílice): $R_f = 0,35 - 0,45$ (sistema: n-butanol/
25. piridina/ácido acético/agua 42:24:4:30), espectro de ab-
sorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas carac-
terísticas en 5,62 μ ; ácido 7-acetoacetil-amino-cef-3-
em-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de

403047



- sílice); $R_f = 0,3 - 0,4$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75:7,5:21); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1-molar de hidrogenocarbonato de sodio): λ_{max} a 238 m μ y 265 m μ ; ácido 7 β -cianacetilamino-cef-3-em-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice); $R_f = 0,45-0,55$ (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1-molar de hidrogenocarbonato de sodio): λ_{max} a 254 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características a 4,32 μ y 5,60 μ ; ácido 7 β - α -cianpropionil-amino-cef-3-em-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice); $R_f = 0,5 - 0,6$ (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1-molar de hidrogenocarbonato de sodio): λ_{max} a 255 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 4,44 μ y 5,62 μ ; ácido 7 β -(α -cian-fenilacetil)-amino-cef-3-em-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice); $R_f = 0,3 - 0,4$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75:7,5:21); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1-molar de hidrogenocarbonato de sodio): λ_{max} a 260 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 4,42 μ y 5,62 μ ; ácido 7 β - α -(N-terc.-butiloxi-carbonil-amino)- α -2-tienil-acetil/-amino-7-cef-3-em-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f = 0,5-0,6$ (sistema: acetato de etilo/piridina/ácido acético/agua 62:21:6:11); ácido 7 β -(α -amino- α -2-tienil-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

403047



5. acetil)-amino- β -em-4-carboxílico como zwitterión, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f = 0,4 - 0,5$ (sistema: acetato de etilo/metiletacetona/ácido fórmico/agua 50:30:10:10); y el 1-óxido del 7β -fenilacetilamino- β -em-4-carboxilato de difenilmetilo, p.f. $198 - 202^\circ$ (sin corregir); $[\alpha]_D^{20} = + 112^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,667$ en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6'860$) y $\lambda_{\min} = 240 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 3'930$).

10. Ejemplo 12

15. Una solución de 0,955 g de ácido 7β -fenilacetil-amino- β -em-4-carboxílico en 60 cc de cloruro de metileno absoluto se mezcla con 0,720 g de trimetilclorosilano y 0,474 g de piridina absoluta. Se agita durante 60 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se enfría a menos de -20° y se agrega consecutivamente una solución de 3,20 g de piridina absoluta en 30 cc de cloruro de metileno absoluto y 23,4 cc de una solución al 8 % de pentacloruro de fósforo en cloruro de metileno absoluto. Se agita durante 60 minutos a -10° a -12° , se enfría de nuevo a unos -20° y se vierten entonces 15 cc de metanol absoluto. Se agita durante 25 minutos a -10° , después durante 35 minutos a temperatura ambiente, se agregan 15 cc de agua, el pH de la mezcla de reacción
20. se aumenta mediante adición gota a gota de trietilamina de 1,8 a 2,2 y se sigue agitando durante 20 minutos a temperatura ambiente. El pH aumenta mediante nueva adición
- 25.

403047



- de trietilamina a 3,8, la mezcla bifásica se agita durante 90 minutos bajo enfriamiento en el baño de hielo y después se filtra. El residuo de filtración se lava con metanol, cloruro de metileno y dietiléter y se seca en el secador de vacío. Se obtiene así el ácido 7 β -aminocef-3-em-4-carboxílico en forma amorfa; el producto se sigue elaborando sin ulterior limpieza.
- 5.

Ejemplo 13

- Una solución de 1,94 g de 7 β -fenilacetilaminocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 100 cc de cloruro de metileno absoluto se enfría a -15° , después se mezcla con 3,86 cc de piridina absoluta y 31,6 cc de una solución al 8 % de pentacloruro de fósforo en cloruro de metileno y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a -10° y durante otros 30 minutos a -5° . La solución amarillo-morada se enfría a -20° y se agregan 26,8 cc de metanol absoluto tan rápidamente de manera que la temperatura interior no sobrepase los -10° . La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a -10° , se deja reposar durante otra hora a $25-30^{\circ}$ y después se mezcla, bajo fuerte agitación, con 80 cc de una solución acuosa 0,5-molar de dihidrogenofosfato de potasio. El pH de la mezcla de reacción bifásica se ajusta a 2, mediante adición gota a gota de ácido fosfórico al 20 %, se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente y se separan las fases. La solución acuosa se lava dos veces con cloruro de metileno; las soluciones orgánicas reunidas se lavan con
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

403047



- 2 porciones de 20 cc de agua cada una y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retira bajo presión reducida; el residuo oleinoso se aplica sobre una columna de 110 g de gel de sílice (contenido de agua 5 %).
5. Se eluye con cloruro de metileno, fenilacetato de metilo y con cloruro de metileno, conteniendo un 3 % de acetato de metilo, el 7 β -amino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, que se cristaliza disolviendo en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y mezclando la solución bajo calor con dietiléter (cristales en forma de agujas), se lava con dietiléter frío y se seca, p.f. 153 - 154°;
10. cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf = 0,50 (sistema: tolueno/acetona 4:1), Rf = 0,65 (sistema: tolueno/acetona 2:1), Rf = 0,40 (sistema: tolueno/acetato de etilo 1:1) y Rf = 0,33 (sistema: tolueno/dietiléter 1:1); espectro de absorción ultravioleta: λ_{\max} = 257 m μ (ϵ = 8150) y λ_{\min} = 245 m μ (ϵ = 7730) (en cloruro de metileno) y λ_{\max} = 255 m μ (ϵ = 5500) y λ_{\min} = 236 m μ (ϵ = 4650) (en 95 % de etanol); espectro de absorción infrarrojo:
20. bandas características en 2,91 μ , 2,97 μ , 5,61 μ , 5,78 μ , 6,11 μ , 7,14 μ , 8,15 μ , 8,29 μ , 9,14 μ y 9,83 μ (en cloruro de metileno) y en 2,99 μ , 5,65 μ , 5,77 μ , 6,08 μ , 7,14 μ , 7,74 μ , 7,84 μ , 8,08 μ , 8,53 μ , 9,14 μ , 9,85 μ y
25. 10,35 μ (en aceite mineral).



403047

Ejemplo 14

- Se recubren 0,380 g de 7 β -amino-cef-3-em-3-carboxilato de difenilmetilo con 2 cc de anisol y 8 cc de ácido trifluoracético absoluto, la solución clara
5. se deja reposar durante 10 minutos a temperatura ambiente y se diluye entonces con unos 20 cc de tolueno absoluto. La mezcla se evapora bajo presión reducida; el residuo se vuelve desecar dos veces junto con tolueno y después se suspende en 5 cc de metanol, 5 cc de dietiléter y 0,5 cc
10. de agua. El pH de la suspensión se ajusta a 3,5 mediante adición, gota a gota de una solución al 5 % de trietilamina en metanol; se deja reposar durante 30 minutos en el baño de hielo y el precipitado fino se separa por filtración con ayuda de un filtro por succión adecuado. El residuo de filtración débilmente teñido beige se lava
15. con una mezcla de metanol y cloruro de metileno, después se lava con dietiléter y se seca bajo presión reducida a 35°. El ácido 7 β -amino-cef-3-em-4-carboxílico así obtenible en forma de polvo microcristalino fino descompone
20. a 215°; cromatograma de capa delgada (gel de sílice; revelado con yodo): Rf = 0,12 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23), Rf = 0,28 (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 40:24:6:30) y Rf = 0,21 (sistema: acetato de etilo/n-butanol/piridina/ácido acético/agua 42:21:21:6:10); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 3,12 μ , 3,80 μ , 4,12 μ (escalón), 4,92 μ , 5,54 μ , 6,05 (escalón), 6,19 μ , 6,55 μ , 7,95 μ , 7,42 μ , 8,23 μ , 8,79 μ , 9,55 μ , 12,08 μ ,
- 25.



403047

12,69_u y 13,04_u.

Ejemplo 15

5. El ácido 7- β amino-cef-3-em-4-carboxílico descrito en el ejemplo 12 se puede N-acilar según el procedimiento general a continuación y transformar en los ácidos 7-(N-Ac-amino)-cef-3-em-4-carboxílicos:

Variante A

10. 0,4 mMoles de un ácido (AcOH) se disuelve en 4 cc de cloruro de metileno absoluto bajo adición de 0,056 cc (0,4 mMoles) de trietilamina (solución básica: 28,0 cc (200 mMoles) de trietilamina diluidos con cloruro de metileno a 100 cc). A la solución enfriada a -15° se agregan 0,0452 cc (0,4 mMoles) de cloruro de ácido tricloroacético en 0,2 cc de cloruro de metileno (solución básica 22,6 cc (200 mMoles) de cloruro de ácido tricloroacético diluido a 100 cc con cloruro de metileno) y se agita durante 30 minutos a -15° . La solución con el anhídrido mixto (Ac-O-C(=O)-COCl₂) se mezcla con una suspensión finamente dispersa, enfriada a -15° de 0,040 g (0,2 mMoles) de ácido 7-amino-cef-3-em-4-carboxílico y 0,056 cc (0,4 mMoles) de trietilamina en 4 cc de cloruro de metileno y durante 30 minutos se vibra a -15° y después durante 30 minutos a 20° en el baño de ultrasonido. La solución de reacción generalmente marrón se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo obtenido se reparte entre 10 cc de una solución acuosa al 10 % de hidrogenofosfato de dipotasio (pH 8,9) y 5 cc de aceta-

15.

20.

25.

403047



- to de etilo. La fase acuosa se ajusta a un pH de 2,6 con ácido fosfórico acuoso al 20 % y seguidamente se extrae exhaustivamente con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo (30-50 cc) se lava con agua y se seca
5. sobre sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía preparativamente en un sistema de disolventes adecuado durante 2-5 horas en una placa de capa delgada, con gel de sílice. Después de secar la placa a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se suelta la zona de gel de sílice que absorbe
10. luz ultravioleta (254 m μ) mecánicamente de la placa y se extrae tres veces con 10 a 30 cc de etanol ó metanol. Después de evaporar el extracto bajo presión reducida se obtiene el ácido 7β -Ac-amino-cef-3-em-4-carboxílico como residuo beige ó casi incoloro.
- 15.

- En caso de que la placa de capa delgada muestre más de una zona absorbente en luz ultravioleta se elaboran por separado las diferentes zonas como anteriormente descrito. Una muestra del material resultante de las distintas zonas se ensaya en el ensayo de difusión de placa
20. contra Staphylococcus aureus. El material de la zona microbiológicamente más activa se somete de nuevo a una separación preparativa en capa delgada pudiendose aislar el producto cromatograficamente unitario.

25. Variante B

0,2 mMoles de la sal sódica de un ácido (AcONa) en 2 cc de dimetilformamida absoluto se mezcla con 0,2 mMoles de cloruro tricloroacetílico como en la variante A y se hace reaccionar con una solución de 0,2 mMoles de ácido



403047

7 β -amino-cef-3-em-4-carboxílico y 0,2 mMoles de trietilamina en 2 cc de dimetilformamida como en la variante A y se elabora.

Variante C

5. Una mezcla de 0,25 mMoles de un cloruro de ácido (AcCl) en 2 cc de cloruro de metileno se vierte a una solución enfriada a -15° de 0,040 g (0,2 mMoles) de ácido 7 β -amino-cef-3-em-4-carboxílico y 0,070 cc (0,5 mMoles) de trietilamina en 5 cc de cloruro de metileno y se hace reaccionar y elabora como en la variante A.
- 10.

Ejemplo 16

- Una suspensión de 0,20 g de N-(2,2,2-tricloroetoxi-carbonil)-D- α -fenilglicina en 6 cc de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y acetonitrilo se mezcla con 0,085 cc de trietilamina. Después de enfriar a -10° se gotea, bajo exclusión de humedad, 0,08 cc de cloroformiato de isobutilo y se agita durante 15 minutos a -10° . A la solución del anhídrido mixto se gotea una solución compuesta de 0,160 g de ácido 7 β -amino-cef-3-em-4-carboxílico y 0,081 cc de trietilamina en 2 cc de una mezcla 1:1 de agua y tetrahidrofurano, de manera que la temperatura interior no sobrepase los 0° . La mezcla de reacción se sigue agitando durante 30 minutos a 0° y durante 90 minutos a temperatura ambiente, después se evapora la cantidad principal del disolvente orgánico bajo presión reducida. El residuo se diluye con 5 cc de una solución acuosa 0,5-molar de hidrogenofosfato dipotásico
- 15.
- 20.
- 25.



- y con 5 cc de acetato de etilo. El material no disuelto se separa por filtración con ayuda de un filtro en vacío y de un preparado de tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separan; la fase orgánica se extrae ulteriormente con solución de hidrogenofosfato potásico y se desecha. Las fases acuosas se lavan con acetato de etilo, se recubren con acetato de etilo fresco y se acidifica con ácido fosfórico concentrado a un pH de 2. La fase orgánica se separa y se lava varias veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases acuosas se extraen ulteriormente dos veces, cada una con 10 cc de acetato de etilo y se desechan. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se libera el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se cromatografía en 10 g de gel de sílice. Con una mezcla 4:1 de tolueno/acetato de etilo se eluye N-(2,2,2-tricloroetoxycarbonil)-D- α -fenilglicina sin variar. El ácido 7 β -(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil-D- α -glicil)-amino-cef-3-em-4-carboxílico se eluye con la mezcla tolueno-acetato de etilo empleandose proporciones cada vez mayores a la proporción de 4:1. Espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,61 μ , 5,86 μ , 5,92 μ y 6,12 μ ; espectro de absorción ultravioleta (en etanol): $\lambda_{\text{max}} = 252 \text{ m}\mu$; cromatograma de capa delgada (gel de sílice; revelado con vapor de yodo): Rf 0,8 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 71,5:7,5:21).
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Una solución de 0,120 g de ácido 7 β -(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil-D- α -fenilglicil)-amino-cef-3-em-4-carboxílico en 6 cc de dimetilformamida se mezcla con 10 cc

403047



- de ácido acético acuoso al 90 % y después se trata con 0,600 g de polvo de cinc. Se sigue agitando durante 1 hora a temperatura ambiente, se separa por filtración el polvo de cinc sin reaccionar, se lava ulteriormente con dimetilformamida y el filtrado se agita durante 10 minutos con 25 cc de un intercambiador de iones (Dowex 50-16; 20-50 mesh; tipo ácido sulfónico en forma de iones H). El intercambiador se separa por filtración y se lava con agua. El filtrado se evapora en alto vacío a una temperatura inferior a 30° (evaporador rotativo) hasta sequedad. El residuo se disuelve en 5 cc de una mezcla 8:2 de metanol y agua y con una solución al 1 % de trietilamina en metanol se ajusta a un pH de 4,3. Se agita durante 1 hora en el baño de hielo, se evapora hasta sequedad y el residuo se digiere con cloruro de metileno. Se separa por filtración, se lava intensamente con cloruro de metileno y se seca en alto vacío. Se obtiene así el ácido 7β-(D-α-fenilglicil-amino)-cef-3-em-4-carboxílico es idéntico al compuesto que se obtiene según el procedimiento del ejemplo 10.

- N O T A -

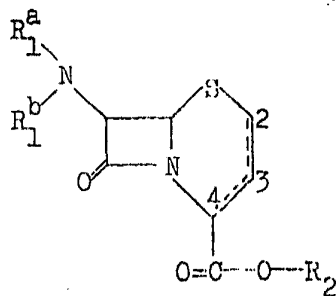
- Descrita sustancialmente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que es susceptible de modificaciones de detalle en cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar que este invento corresponde a una solicitud de patente en Suiza, nº 7540/71 de 24 de mayo de 1971, y 5425/72 de 13 de abril de 1972., acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años,



sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COM PUESTOS -
DE ACIDO 7(3)-AMINO-CEFEM-4-CARBOXILICO; caracterizándose
por lo siguiente:

5

1ª.- Procedimiento para la obtención de com-
puestos de ácido 7(3)-amino-cefem-4-carboxílico de fórmu-
la:



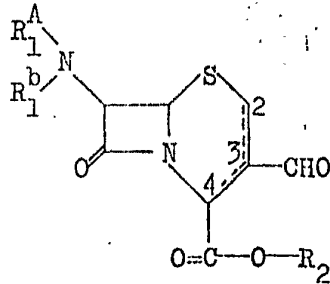
10

en la que R_1^a significa hidrógeno ó un grupo amino pro-
 tector R_1^A y R^b significa hidrógeno ó un grupo acilo Ac
 ó R_1^A y R_1^b juntos forman un grupo amino protector bi-
 valente, R_2 significa hidrógeno ó un resto R_2^A orgánico,
 que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo car-
 boxilo protegido, y que en la posición 2,3 ó 3,4 contie-
 nen un enlace doble, así como los l-óxidos de aquellos
 compuestos en los cuales el enlace doble del anillo se
 encuentra en la posición 3,4, ó las sales de éstos com-
 puestos con grupos formadores de sal, caracterizado por
 que en un compuesto de ácido 3-formil-cefem-4-carboxíli-
 co de fórmula:

15

A

403047



(II) ,

5 que en la posición 2,3 ó 3,4 tiene un enlace doble, ó -
en un 1-óxido de un compuesto cef-3-em de fórmula II, -
el grupo formilo se sustituye por hidrógeno y, si se de-
sea, en un compuesto obtenible se disocia un grupo ami-
no protector R_1^A y/ó si se desea, un compuesto obtenido
de fórmula I se transforma en otro de fórmula I, y/ó si
se desea, un compuesto obtenido con un grupo formador -
de sal se transforma en una sal ó una sal obtenida en -
el compuesto libre ó en otra sal y/ó si se desea, una -
10 mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos
isómeros.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se emplean productos de partida de
fórmula II según la reivindicación 1, donde R_1^A signifi-
ca un grupo acilo y R_1^b significa hidrógeno y R_2^A repre-
senta un resto orgánico que forma con la agrupación - -
-C(=O)-O un grupo carboxilo esterificado disociable ba-
jo condiciones benignas.

20 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2,
caracterizado porque R_2^A significa un resto orgánico de
un alcoholestéricamente impedido.

403047



4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque R_2^A significa un resto difenilmétilo ó bencilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, benzohidrilo ó 4,4'-dimetoxibenzohidrilo.

5 5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque el grupo formilo se sustituye por hidrógeno mediante descarbonilización.

10 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se descarboniliza mediante tratamiento con un complejo de metal pesado receptor de monóxido de carbono.

15 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque se descarboniliza mediante tratamiento con un complejo de metal de platino receptor de monóxido de carbono.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque en un complejo de metal de platino el metal de platino significa platino, iridio ó rodio.

20 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el complejo de metal de platino -- contiene ligantes orgánicos que además de por un átomo de carbono también están enlazados con éste a través de un heteroátomo a través de las valencias secundarias -- del átomo de metal de platino y, además, a través de la valencia principal puede contener sustituyentes.

25 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque se emplean complejos de metal de platino fosforosos.

30 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque se emplean complejos de metal



403047

de platino fosfínicos.

5 12ª.- Procedimiento según la reivindicación -
11, caracterizado porque las fosfinas contienen como --
sustituyentes restos de hidrocarburos alifáticos, ciclo
alifáticos, aromático ó aralifático, en caso dado susti
tuído.

13ª.- Procedimiento según la reivindicación -
12, caracterizado porque las fosfinas contienen como --
sustituyentes alquilo inferior ó fenilo.

10 14ª.- Procedimiento según una de las reivindi
caciones 11 a 13, caracterizado porque los complejos de
metal de platino fosfínicos contienen además de los li
gantes halógeno ó carbonilo enlazado en forma covalen
te.

15 15ª.- Procedimiento según una de las reivindi
caciones 11 - 14, caracterizado porque se emplean halu
ros de platino fosfínico bis-trisustituído, haluros de
iridiofosfinocarbonílico bis-trisustituído, haluros de
iridiofosfínico tris-trisustituído, donde los sustituy
20 entes de la fosfina significan alquilo inferior ó feni
lo.

25 16ª.- Procedimiento según la reivindicación -
15, caracterizado porque se emplea dicloruro de bis-tri
fenilfosfin-platino-II, cloruro de bis-trifenilfosfino
-carbonil-iridio-II ó cloruro de tris-trifenilfosfino
-iridio-I.

17ª.- Procedimiento según la reivindicación -
15, caracterizado porque se emplea cloruro de tris-tri
fenilfosfino-rodio-I.

30 18ª.- Procedimiento según una de las reivindi

S



403047

caciones 15 - 17, caracterizado porque se trabaja en --
presencia de catalizadores ó activadores.

5 19ª.- Procedimiento según una de las reivindi
caciones 5 - 18, caracterizado porque se trabaja en pre
sencia de un disolvente inerte ó de una mezcla de disol
ventes.

10 20ª.- Procedimiento según una de las reivindi
caciones 5 - 19, caracterizado porque se trabaja bajo -
enfriamiento a temperatura ambiente ó temperatura mas -
elevada.

21ª.- Procedimiento según la reivindicación -
20, caracterizado porque se trabaja a unos 10º C a unos
150º C.

15 22ª.- Procedimiento según una de las reivindi
caciones 1 - 22, caracterizado porque la reacción se --
efectúa en una atmósfera de gas inerte.

20 23ª.- Procedimiento según una de las reivindi
caciones 1 - 22, caracterizado porque en un compuesto -
de fórmula I obtenido se disocia un grupo amino protec-
tor R_1^A y/ó un grupo acilo R_1^b .

25 24ª.- Procedimiento según la reivindicación -
23, caracterizado porque en un compuesto obtenido de --
fórmula I, donde un grupo carboxilo $-C(=O)-O-R_2$ es pre-
ferentemente un grupo carboxilo protegido, por ejemplo,
por esterización, inclusive silitización y R_1^b signifi-
ca hidrógeno, el grupo amino protector R_1^A representa un
grupo acilo Ac adecuado y éste se disocia mediante trata
miento con un medio formador imidohaluro, reacción del
imidohaluro formado con un alcohol y disociación del --
30 iminoéter formado en un medio acuoso ó alcohólico.

C



403047

- 25^a.- Procedimiento según la reivindicación -
23 y 24, caracterizado porqué en un compuesto obtenido
el grupo amino sin sustituir se protege, por ejemplo, -
por acilación.
- 5 26^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 25, caracterizado porque en un compuesto -
obtenido con un grupo carboxilo $-C(=O)-O-R_2^A$ protegido,
transformable fácilmente en el grupo carboxilo libre, -
éste se transforma en el grupo carboxilo libre.
- 10 27^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 26, caracterizado porque en un compuesto -
obtenido con un grupo carboxilo libre éste se protege.
- 15 28^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 27, caracterizado porque un compuesto cef-
-2-em obtenido de fórmula I donde el doble enlace de --
anillo se encuentra en la posición 2,3 , se transforma
en un compuesto cef-3em de fórmula I donde el doble en-
lace de anillo se encuentra en la posición 3,4.
- 20 29^a.- Procedimiento según la reivindicación -
28, caracterizado porque el compuesto cef-2-em obtenido
de fórmula I, donde el doble enlace de anillo está en -
la posición 2,3 , se trata con un agente débilmente bá-
sico y se aísla el correspondiente compuesto cef-3-em.
- 25 30^a.- Procedimiento según la reivindicación -
28, caracterizado porque un compuesto cef-2-em obtenido
de fórmula I, donde el doble enlace de anillo se encuen-
tra en la posición 2,3 , se oxida en la posición 1 y, -
si se desea, se separa la mezcla de isómeros de los 1-ó-
xidos obtenible y el 1-óxido del correspondiente com-
30 puesto cef-3-em así obtenido se reduce.



403047

5 31^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 30, caracterizado porque los compuestos --
que se obtienen como productos intermedios se emplean --
como productos de partida y se realizan con éstos las --
etapas del procedimiento que faltan ó el procedimiento
se interrumpe en cualquier etapa.

10 32^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 31, caracterizado porque los productos de
partida se emplean en forma de derivados ó se forman du-
rante la reacción.

15 33^a.- Procedimiento según una de las reivin-
dicaciones 1 - 32, caracterizado porque se preparan los
compuestos cef-2-em ó cef-3-em de fórmula I según la --
reivindicación 1 ó las sales de tales compuestos con --
grupos formadores de sal, donde R_1^a significa hidrógeno
ó un resto acilo contenido en un derivado N-acílico de
origen natural ú obtenible en forma bio-, semi- ó total-
mente sintética de un compuesto de ácido 6-amino-penicil-
lánico ó 7-amino-cefaloesporánico, ó un resto acilo fá-
cilmente dissociable de un semiderivado de ácido carbóni-
co, R_1^b significa hidrógeno y R_2 significa un resto orgá-
nico que junto con la agrupación carboxilo forma un gru-
po carboxilo esterificado, fácilmente dissociable al tra-
tar con agua, con un medio ácido ó con un medio de re-
ducción químico bajo condiciones neutras ó débilmente --
ácidas, hidrogenolítica o hidrolíticamente ó bajo condi-
ciones fisiológicas ó un grupo carboxilo esterificado --
transformable en éste.

30 34^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 32, caracterizado porque se preparan com-

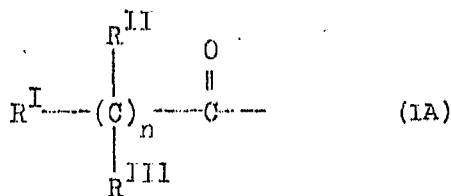


403047

5 puestos cef-2-em ó cef-3-em de fórmula I según la reivindicación 1 ó las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal donde R_1^a significa hidrógeno ó un resto acilo contenido en un derivado N-acílico de origen natural ó biosintéticamente obtenible de compuestos 6-amino-penam-3-carboxílico ó 7-amino-cef-3-em-4-carboxílico, un resto acilo presente en los derivados N-acílicos de alta eficacia de los compuestos de ácido 6-amino-penam-3-carboxílico ó ácido 7-amino-cef-3-em-4-carboxílico, ó un resto acilo fácilmente dissociable bajo condiciones ácidas ó reductivamente, de un semiéster de ácido carboxílico, R_1^b significa hidrógeno y R_2 significa hidrógeno, un resto metilo polisustituído por restos hidrocarburo, en caso dado sustituidos, el resto 2,2,2-tricloroetilo, 2-yodoetilo, 2-cloroetilo ó 2-bromceto-

10 xilo, el resto fenacilo, el resto 4-metoxibencilo ó el resto 4-nitrobencilo, el resto difenilmetilo, 4,4'-dimetoxi-difenilmetilo, acetiloximetilo ó pivaloiloximetilo.

20 35^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 32, caracterizado porque se preparan compuestos cef-2-em ó cef-3-em de fórmula I según la reivindicación 1, donde R_1^a significa hidrógeno ó un grupo de fórmula:



403047



en la que n representa 0 y R^I significa hidrógeno ó un
resto hidrocarburo cicloalifático ó aromático, en caso
dado sustituido, ó un resto heterocíclico en caso dado
sustituido, preferentemente de carácter aromático, un -
5 grupo hidroxí ó mercapto funcionalmente modificado, pre-
ferentemente eterado, ó un grupo amino, en caso dado -
sustituido, ó en la que n represente 1, R^I significa hi-
drógeno ó un resto hidrocarburo alifático, cicloalifáti-
co, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático,
10 en caso dado sustituido, ó un resto heterocíclico ó he-
terocíclico-alifático, en caso dado sustituido, donde -
el resto heterocíclico tiene preferentemente carácter -
aromático y/ó muestra un átomo de nitrógeno cuaternario,
un grupo hidroxí ó mercapto, en caso dado funcionalmen-
15 te modificado, preferentemente eterado ó esterizado, un
grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado,
un grupo acilo, un grupo amino, en caso dado sustituido,
ó un grupo azido, y cada uno de los restos R^{II} y R^{III} -
significan hidrógeno ó donde n representa 1, R^I signifi-
20 ca un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, ci-
cloalifático-alifático, aromático ó aralifático, en ca-
so dado sustituido, ó un resto heterocíclico ó heterocí-
clico-alifático, en caso dado sustituido, donde el res-
to heterocíclico tiene preferentemente carácter aromáti-
25 co, R^{II} significa un grupo hidroxí ó mercapto en caso -
dado funcionalmente modificado, preferentemente eterado,
un grupo amino, en caso dado sustituido un grupo carbo-
xilo ó grupo sulfo, en caso dado funcionalmente modifi-
cado, un grupo azido ó un átomo de halógeno y R^{III} sig-
30 nifica hidrógeno, ó donde n representa 1, cada uno de -

R



403047

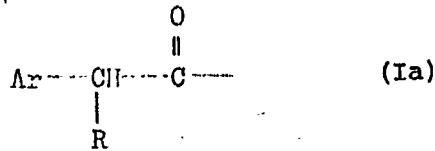
los restos R^I y R^{II} significa un grupo hidroxil funcionalmente modificado, preferentemente eterado ó esterizado, ó un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, y R^{III} significa hidrógeno ó donde n representa 1, R^I significa hidrógeno ó un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, en caso dado sustituido, y R^{II} y R^{III} juntos representan un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático ó aralifático, en caso dado sustituido, enlazado mediante un enlace doble con el átomo de carbono, ó donde n represente 1 y R^I significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, en caso dado sustituido, ó un resto heterocíclico ó heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, preferentemente de carácter aromático, R^{II} significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, en caso dado sustituido, y R^{III} significa hidrógeno ó un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, en caso dado sustituido, y R_1^b y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 34.

36^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 32, caracterizado porque se preparan compuestos cef-2-em ó cef-3-em de fórmula I según la reivindicación 1 donde R_1^b significa hidrógeno, R_1^a significa hidrógeno ó un grupo acilo de fórmula

P



403047



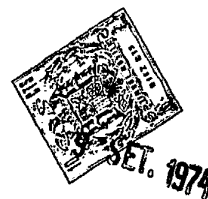
5 donde Ar significa fenilo, 3- ó 4-hidroxifenilo, 3-clo
ro-4-hidroxi-fenilo, 3,5-dicloro-4-hidroxi-fenilo ó 2-
-tienilo y R significa hidrógeno ó amino, en caso dado
protegido, carboxi, sulfo ó hidroxí ó donde R₁^a signifi-
ca el grupo acilo de fórmula Ia, donde Ar tiene el sig-
nificado arriba indicado y R significa un grupo amino -
que está enlazado con R₁^b que representa metileno ó iso-
propilideno, y R₂ significa hidrógeno, alquilo inferior
10 α -poliramificado, 2-halógeno-alquilo inferior, fenaci-
lo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo en -
caso dado sustituido, tritilo ó bis-(4-metoxi-feniloxi)-
-metilo ó las sales de tales compuestos con grupos for-
madores de sal.

15 37^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 32, caracterizado porque se prepara el 7(3-
-fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmeti-
lo.

20 38^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 32, caracterizado porque se prepara el áci-
do 7(3-fenilacetilamino-cef-3-em-4-carboxílico.

25 39^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 27, caracterizado porque se prepara el 7(3-
-fenilacetilamino-cef-2-em-4 α -carboxilato de difenilme-
tilo.

40^a.- Procedimiento según una de las reivindi-



403047

caciones 1 - 32, caracterizado porque se prepara el 7 β -
-(D-5-difenilmetoxi-carbonil-5-ftalimido-n-valeroiloami-
no)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

5 41^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 32, caracterizado porque se prepara el 7 β -
-amino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

42^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 32, caracterizado porque se prepara el áci-
do 7 β -amino-cef-3-em-4-carboxílico.

10 43^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 32, caracterizado porque se prepara el 7 β -
[N-terc.-butiloxicarbonil-D-(α)-fenilglicil]-amino-
-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

15 44^a.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 - 32, caracterizado porque se prepara el áci-
do 7 β -[D-(α)-fenilglicil]-amino-cef-3-em-4-carboxí-
lico.

20 45^a.- Procedimiento para la obtención de com-
puestos de ácido 7 β -amino-cefem-4-carboxílico, tal y -
como queda sustancialmente descrito en la presente Memo-
ria.

Esta Memoria consta de 109 hojas escritas a -
máquina por una sola cara.

3 SET. 1974

Madrid

CIBA-GEIGY A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: L. Gaeta Fernández

25